

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Glecaprevir/Pibrentasvir (Maviret®)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Modul 4 A

*Chronische Hepatitis C bei Kindern ab einem Alter von
3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4	12
4.2 Methodik	20
4.2.1 Fragestellung	20
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	23
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	27
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	27
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	28
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA	29
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	30
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise	31
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	33
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	33
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien	34
4.2.5.3 Meta-Analysen	39
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen	40
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren	41
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	45
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	45
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	45
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	50
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	51
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	51
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	52
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	52
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene	55
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	56
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT	56
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT	60
4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	63

4.3.2	Weitere Unterlagen.....	63
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	63
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	63
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	64
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	64
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	64
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	67
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT.....	67
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	67
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	67
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	67
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	68
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	70
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	70
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	70
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	70
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	72
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	74
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	74
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	77
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	77
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	86
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	87
4.3.2.3.3.1	Mortalität – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.2	Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen	88
4.3.2.3.3.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen	90
4.3.2.3.3.4	Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen	93
4.3.2.3.3.5	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	96
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	96
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	97
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	97
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	97
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	99
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	100
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	100

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	100
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	100
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	101
4.6	Referenzliste.....	102
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		109
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		113
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		115
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		116
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		134
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten.....		146
Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen.....		157

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	12
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)	14
Tabelle 4-3: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen	21
Tabelle 4-4: Pädiatrische Dosierung mit G/P (einmal täglich)	22
Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT).....	24
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	46
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	46
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	50
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	51
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	52
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	54
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	56
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	59
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	59
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	60
Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	62
Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	62
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	64

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	65
Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	65
Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	65
Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	66
Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	68
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	68
Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	69
Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	69
Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	74
Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	75
Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	79
Tabelle 4-37: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Nicht-RCT, einarmige Studie G/P....	80
Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	82
Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	87
Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	87
Tabelle 4-42: Operationalisierung von Mortalität - weitere Untersuchungen	88
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	88

Tabelle 4-44: Operationalisierung von anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR ₁₂) – weitere Untersuchungen.....	89
Tabelle 4-45: Ergebnisse zur SVR ₁₂ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	90
Tabelle 4-46: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtscore des PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	92
Tabelle 4-48: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen.....	93
Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	94
Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel	95
Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien	96
Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	100
Tabelle 4-53 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT)	116
Tabelle 4-54 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie M16-123 (DORA) Kohorte 2-4	135
Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	147

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	48
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	49
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4: Patientenfluss für Studie M16-123 (DORA) Kohorten 2–4 (Teil 2 der Studie)	145

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ALT	Alanin-Aminotransferase
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
APRI	Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Verhältnis-Index (Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index)
AST	Aspartat-Aminotransferase
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body-Mass-Index
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAA	Direkt antiviral wirksame Substanz (Direct-Acting Antiviral Agent)
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
eGFR	geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
EBM	Evidence-based medicine
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medical Database
EOT	Behandlungsende (End of Treatment)
EU-CTR	European Union Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GLE	Glecaprevir
G/P	Glecaprevir/Pibrentasvir
GT	Genotyp
HTA	Health Technology Assessment
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (Hepatitis B Surface Antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma)
HCV	Hepatitis-C-Virus
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform

Abkürzung	Bedeutung
IFN	Interferon
IPK	Intensive Pharmakokinetik
IRT	Interactive Response Technology
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-To-Treat
IU	internationale Einheit (International Unit)
k.A.	Keine Angabe
KI	Konfidenzintervall
LDV	Ledipasvir
LLOQ	Untere Quantifizierungsgrenze (Lower Limit of Quantification)
LOCF	Last Observation Carried Forward
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention-to-Treat
MMRM	Mixed-Effects Model for Repeated Measures
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
n	Anzahl Patienten mit Ereignis
N	Anzahl Patienten in der Analyse
PIB	Pibrentasvir
PIP	Paediatric Investigation Plan
PK	Pharmakokinetik
PRO	Patient-Reported Outcome
PT	Preferred Term
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
QD	einmal täglich (Quaque Die)
RBV	Ribavirin
RCT	Randomized Controlled Trial
RKI	Robert Koch-Institut
RNA	Ribonukleinsäure
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)

Abkürzung	Bedeutung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class
SOF	Sofosbuvir
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes UE
SVR	anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virologic Response)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Design
u. a.	unter anderem
UE	unerwünschtes Ereignis
VEL	Velpatasvir
VF	Virological Failure
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen und Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Glecaprevir/Pibrentasvir (G/P) (Maviret®) ist zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis-C-Virus (HCV)-Infektion. Seit Juli 2017 ist G/P bereits zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen. Die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren erfolgte im März 2019 [1, 2].

Am 30. April 2020 fand ein erstes Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-032) statt, wobei der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für die Wirkstoffkombination G/P „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) festlegte [3]. Im Juni bzw. Juli 2020 erfolgten die Zulassungserweiterungen von Sofosbuvir (SOF) und Ledipasvir (LDV)/SOF auf das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C bei Kindern ab 3 Jahren [4, 5]. Des Weiteren hat SOF/Velpatasvir (VEL) im August 2020 die Zulassung für die Indikationserweiterung bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg erhalten [6]. Damit stehen nun auch Kindern ab 3 Jahren direkt antiviral wirksame Substanzen (Direct-Acting Antiviral Agent, DAA) zur Verfügung. Ein zweites Beratungsgespräch fand daher am 08. April 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-019) statt. Dabei legte der G-BA für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten ZVT fest [7]:

- Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit HCV-Genotyp-1-, 4–6-Infektion: LDV/SOF und
- Patienten im Alter zwischen 3 und < 12 Jahren mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion: SOF+RBV

Daraus ergeben sich zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden (siehe Tabelle 4-1).

Tabelle 4-1: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
1	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT1-, 4–6-Infektion ^a	G/P für 8 oder 12 Wochen ^b	LDV/SOF für 8, 12 oder 24 Wochen ^d
2	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT2- oder 3-Infektion ^a	G/P für 8, 12 oder 16 Wochen ^c	SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen ^e
Für beide Fragestellungen gilt die pädiatrische Dosierung mit G/P (einmal täglich):			
Gewicht	Dosierung (G/P)		
≥ 12 – < 20 kg	150 mg + 60 mg (3 Beutel)		

Gewicht	Dosierung (G/P)
≥ 20 – < 30 kg	200 mg + 80 mg (4 Beutel)
≥ 30 – < 45 kg	250 mg + 100 mg (5 Beutel)

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für leber- oder nierentransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen.

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-Interferon (IFN)+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.

b: Die empfohlene Behandlungsdauer für therapienaive Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen. Für vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen.

c: Für therapienaive Patienten (ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp-2- oder 3-Infektion sowie vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose) mit Genotyp-2-Infektion beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 8 Wochen. Für vorbehandelte Patienten mit Genotyp-2-Infektion mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit pegIFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden.

d: Die erforderliche Behandlungsdauer sowie die Notwendigkeit zur Gabe von RBV richten sich nach den Angaben in der Fachinformation [8] und hängen unter anderem von Genotyp, Vorbehandlungs- und Zirrhosestatus ab.

e: Die erforderliche Behandlungsdauer richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation [9] und hängt unter anderem vom Genotyp und dem Vorliegen von negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien assoziiert waren, ab.

Zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von G/P wird nach randomisierten kontrollierten Studien (Randomized Controlled Trials, RCT) gesucht.

Sollten bei der Suche nach RCT (Evidenzstufe Ib) keine für die Nutzenbewertung relevanten Studien identifiziert werden können, werden in diesem Fall aus Gründen der Transparenz, Vollständigkeit und klinischen Relevanz die Ergebnisse von Zulassungsstudien für die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt, jedoch nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Die Nutzenbewertung erfolgt anhand der patientenrelevanten Endpunkte Mortalität, anhaltendes virologisches Ansprechen (Sustained Virological Response, SVR) 12 Wochen nach Behandlungsende (SVR₁₂), gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Patient-Reported Outcome (PRO)-Instruments Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) und unerwünschte Ereignisse (UE).

Datenquellen

Verschiedene Datenquellen wurden zur Informationsbeschaffung herangezogen.

Die bibliografische Literaturrecherche wurde in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medical Database (EMBASE) und in der Cochrane-Datenbank (EBM Reviews – Cochrane Central Register of Controlled Trials März 2021) durchgeführt. Dabei wurde für jede einzelne Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt. Für die Suche wurde die Plattform Ovid verwendet.

Die Studienregistersuche wurde in den Portalen [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und im EU Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Es wurde nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

Für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel muss eine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt werden, wobei eine Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, genügt. Da keine RCT identifiziert wurde (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche – Stand vom 07. bzw. 08. April 2021), die für die Bewertung von G/P in der Population der Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg relevant ist, wurde keine Suche auf der Internetseite des G-BA durchgeführt.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine relevanten Studien zur Nutzenbewertung von G/P vor. Aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch aufgrund ihrer klinischen Relevanz für die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten werden die Ergebnisse der einarmigen, offenen und multizentrischen Zulassungsstudie M16-123 (DORA) dargestellt. Die Ergebnisse werden jedoch nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter klinischer Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Population	Kinder ab einem Alter von 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer Hepatitis C <i>Fragestellung 1:</i> Patienten mit HCV-GT1-, 4–6-Infektion ^a <i>Fragestellung 2:</i> Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion ^a	E1	Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes, Aufteilung der Patientenpopulation entsprechend ZVT gemäß G-BA Beratung [7]
Intervention^{b,c}	Kinder ≥ 12 – < 20 kg: G/P 150 mg/60 mg (3 Beutel QD) Kinder ≥ 20 – < 30 kg: G/P 200 mg/80 mg (4 Beutel QD) Kinder ≥ 30 – < 45 kg: G/P 250 mg/100 mg (5 Beutel QD) <i>Fragestellung 1:</i> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen 	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation)	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
	<p>(therapienaiv, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose oder therapieerfahren, ohne Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> für 12 Wochen (therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) <p><i>Fragestellung 2:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (HCV-GT2-Patienten, terapienaiv, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 8 Wochen (HCV-GT3-Patienten, terapienaiv, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) für 12 Wochen (HCV-GT2-Patienten, therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) für 16 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapieerfahren, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) 				
Vergleichs-therapie^d	<p><i>Fragestellung 1:</i> Kinder 3 bis < 12 Jahre: < 17 kg: LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (1 Granulat-Beutel QD) ≥ 17 – < 35 kg: LDV/SOF 45 mg/200 mg (1 Granulat-Beutel QD) ≥ 35 kg: LDV/SOF 90 mg/400 mg (2 Granulat-Beutel QD)</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> Kinder 3 bis < 12 Jahre:</p>	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA Beratung [7]

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
	<p>< 17 kg: SOF 150 mg (1 Granulat-Beutel QD)+RBV</p> <p>≥ 17 – < 35 kg: SOF 200 mg (1 Granulat-Beutel QD)+RBV</p> <p>≥ 35 kg: SOF 400 mg (2 Granulat-Beutel QD)+RBV</p> <p>(gewichtabhängige Dosierung von RBV jeweils gemäß Fachinformation)</p>				
Endpunkte	<p>Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • UE 	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4	Endpunktkategorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der Verfo
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	≥ 20 Wochen	E6	Kürzere Studiendauer	A6	Mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen; Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.

b: Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung entspricht deutscher Fachinformation.

c: Bei leber- oder nierentransplantierten Patienten sollte die Anwendung über mindestens 12 Wochen erfolgen, bei leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe bei pädiatrischen Patienten wird diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen.

d: Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation.

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Da zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung keine direkt vergleichende Studie gegenüber der ZVT bei pädiatrischen Patienten vorliegt, wird in Abschnitt 4.1 auf die Beschreibung der Methodik zur Bewertung der Aussagekraft verzichtet. Ergebnisse der M16-123 (DORA)-Studie werden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischen Relevanz dargestellt.

Ergebnisse aus Studien, die nicht kontrolliert sind bzw. nicht als solche dargestellt werden, sind grundsätzlich mit einem erhöhten Verzerrungspotenzial verbunden. Entsprechend wurde für solche Studien auf eine ausführliche Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß den Angaben in Anhang 4-F verzichtet.

Die Analyse der Endpunkte folgt der Methodik des Studienprotokolls. Die Ergebnisse werden anhand deskriptiver Auswertung adäquat dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse erfolgt mittels des letzten präspezifizierten Datenschnitts, welcher alle Patienten der Kohorten 2–4 (Kinder 3 bis < 12 Jahre) umfasst (Datenschnitt vom 28. Mai 2020). Kohorte 2 umfasst Kinder im Alter von 9 – < 12 Jahren, Kohorte 3 Kinder im Alter von 6 – < 9 Jahren und Kohorte 4 Kinder im Alter von 3 – < 6 Jahren. Zusätzlich zu dem für das Dossier relevanten, präspezifizierten Datenschnitt vom 28. Mai 2020 wurde am 07. Januar 2021 ein von der Food and Drug Administration (FDA) zur Einreichung in den USA gefordertes Safety Update durchgeführt, welches jedoch keinen neuen Erkenntnisgewinn lieferte und aufgrund der fehlenden Präspezifizierung nicht im Dossier dargestellt wird.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine direkt-vergleichenden Studien gegenüber der ZVT zur Nutzenbewertung von G/P vor. Ergebnisse der M16-123 (DORA)-Studie werden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischen Relevanz dargestellt, jedoch nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Eine SVR₁₂ erreichten 98,3 % der Patienten mit Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion waren es 90,0 %. In der Sensitivitätsanalyse mittels modified Intention-To-Treat¹ (mITT) waren es 100 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 94,7 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte über den PedsQL Fragebogen. Ein Anstieg des PedsQL-Scores vom Ausgangswert zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion sank der Gesamtscore um 0,47 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende ab, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der Anstieg 2,82 Punkte im Mittel. Bis Ende der Nachbeobachtung sank der Gesamtscore bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion um 1,12 Punkte, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion um 8,66 Punkte. Die Lebensqualität der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und HCV-Genotyp-2- und 3-Infektion, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte des PedsQL zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. Ende der Nachbeobachtungszeit, blieb weitgehend konstant. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind.

Ein UE trat bei 71,7 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 70,0 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion auf. Der Anteil an direkt DAA bezogenen UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) lag bei 30,0 %, bzw. 25,0 %. Ein Patient brach die Therapie aufgrund eines UE ab. Lediglich bei einem Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion trat ein UE vom Grad 3 auf. Schwerwiegende UE (SUE) traten bei keinem der Patienten auf. Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie hepatozelluläres Karzinom (Hepatocellular Carcinoma, HCC) traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf. Als häufigste UEs wurden Erbrechen und Kopfschmerzen berichtet, diese traten bei 13,3 % mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und bei 15,0 % mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion auf. Kein Patient verstarb während der Studie.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Wie bei Studien mit Kindern und Jugendlichen in der betrachteten Indikation üblich und im Rahmen des paediatric investigation plans (PIP) mit den Zulassungsbehörden abgestimmt, wurde die klinische Studie mit G/P im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht vergleichend durchgeführt. Demnach lagen für die Nutzenbewertung von G/P in pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg keine direkt vergleichenden Studien zwischen G/P und den vom G-BA festgelegten ZVT vor. Ein Zusatznutzen auf Basis direkt vergleichender Studien kann daher nicht abgeleitet werden. Die Ergebnisse aus der Zulassungsstudie zeigen sehr gute Heilungsraten bei guter Verträglichkeit auf. Die Lebensqualität der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg wird durch eine Therapie mit G/P nicht beeinträchtigt. G/P

¹ Patienten, die aus anderen Gründen als ein virologisches Versagen die Therapie beendet haben, sind hier nicht berücksichtigt.

bietet pädiatrischen Patienten (ab 3 Jahren) mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, Interferon (IFN)- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. Die kürzere Behandlungsdauer bei der Mehrheit der Patienten stellt einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil für diese Patientenpopulation dar. Der optimierte und interaktionsarme Therapieansatz von G/P ermöglicht zudem aufgrund der pädiatrischen Formulierung in Form von Granulat eine kindgerechte orale Darreichungsform. Für Kinder mit chronischer Hepatitis C stellt G/P daher eine relevante, neue Therapieoption dar, die den hohen therapeutischen Bedarf in dieser speziellen Population vollumfänglich deckt.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

G/P (Maviret[®]) ist zugelassen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer HCV-Infektion. Seit Juli 2017 ist G/P bereits zur Behandlung der chronischen HCV-Infektion bei Erwachsenen zugelassen. Die Erweiterung des Anwendungsgebietes auf jugendliche Patienten im Alter von 12 bis < 18 Jahren erfolgte im März 2019 [1, 2].

Innerhalb des neuen Anwendungsgebietes ergeben sich entsprechend den vom G-BA festgelegten ZVT zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden. Eine weitere Differenzierung nach Genotyp wird wegen des pangenotypischen Wirkmechanismus von G/P nicht vorgenommen. Eine Differenzierung nach anderen Krankheitscharakteristika (Vorbehandlung, Zirrhosestatus, Nieren-/Lebertransplantation) wird weiterhin nicht vorgenommen, da diese Merkmale bei Kindern insgesamt selten auftreten. Damit ergeben sich die in Tabelle 4-3 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4-3: Übersicht über die zu betrachtenden Fragestellungen bzw. Populationen

Fragestellung	Population	Intervention	ZVT
1	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT1-, 4–6-Infektion ^a	G/P für 8 oder 12 Wochen ^b	LDV/SOF für 8, 12 oder 24 Wochen ^d
2	Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren mit chronischer HCV-GT2- oder 3-Infektion ^a	G/P für 8, 12 oder 16 Wochen ^c	SOF+RBV für 12 oder 24 Wochen ^e

Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; LDV: Ledipasvir; RBV: Ribavirin; SOF: Sofosbuvir; ZVT: Zweckmäßige Vergleichstherapie

Für leber- oder nierentransplantierte Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von mindestens 12 Wochen empfohlen.

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.

b: Die empfohlene Behandlungsdauer für therapienaive Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose sowie vorbehandelte Patienten ohne Zirrhose beträgt 8 Wochen. Für vorbehandelte Patienten mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen.

c: Für therapienaive Patienten (ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) mit Genotyp-2- oder 3-Infektion und vorbehandelte Patienten (ohne Zirrhose) mit Genotyp-2-Infektion beträgt die empfohlene Behandlungsdauer 8 Wochen. Für vorbehandelte Patienten mit Genotyp-2-Infektion mit kompensierter Zirrhose wird eine Behandlungsdauer von 12 Wochen empfohlen. Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit pegIFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV in Betracht gezogen werden.

d: Die erforderliche Behandlungsdauer sowie die Notwendigkeit zur Gabe von RBV richten sich nach den Angaben in der Fachinformation [8] und hängen unter anderem von Genotyp, Vorbehandlungs- und Zirrhosestatus ab.

e: Die erforderliche Behandlungsdauer richtet sich nach den Angaben in der Fachinformation [9] und hängt unter anderem vom Genotyp und dem Vorliegen von negativen prädiktiven Faktoren, die in der Vergangenheit mit niedrigen Ansprechraten auf IFN-haltige Therapien assoziiert waren, ab.

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist die Bewertung des Zusatznutzens von G/P bei der Behandlung von pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit chronischer HCV-Infektion gegenüber den vom G-BA festgelegten ZVT. Die relevanten Komponenten der Fragestellung werden im Weiteren beschrieben.

Patientenpopulation

G/P wird bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg zur Behandlung einer chronischen HCV-Infektion angewendet. Die Patientenpopulation wird in der Fachinformation konkretisiert durch die Nennung der Behandlungsdauer für spezifische Populationen in Abhängigkeit vom HCV-Genotyp, Zirrhose, Vorbehandlungsstatus und Vorliegen einer Leber- oder Nierentransplantation. Die Behandlungsdauer von G/P bei pädiatrischen Patienten entspricht dabei der Behandlungsdauer von erwachsenen Patienten [1, 2]. Für das vorliegende Dossier im Anwendungsgebiet pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg ergeben sich auf Basis der ZVT zwei relevante Subpopulationen. Diese und die dazu gehörigen Fragestellungen sind in Tabelle 4-3 zusammengefasst.

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist G/P (50 mg/20 mg). Die gemäß Fachinformation empfohlene Dosierung ist abhängig vom Gewicht der Kinder (siehe Tabelle 4-4). G/P wird in Form von Granulat einmal täglich oral zu einer Mahlzeit verabreicht. Die Dauer der Behandlung mit G/P beträgt in Abhängigkeit des HCV-Genotyps, Vorbehandlungsstatus, Zirrhosestatus und Leber- oder Nierentransplantationsstatus 8–16 Wochen [2].

Tabelle 4-4: Pädiatrische Dosierung mit G/P (einmal täglich)

Gewicht	Dosierung (G/P)
≥ 12 – < 20 kg	150 mg + 60 mg (3 Beutel)
≥ 20 – < 30 kg	200 mg + 80 mg (4 Beutel)
≥ 30 – < 45 kg	250 mg + 100 mg (5 Beutel)
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir	

In therapienaiven Patienten mit HCV-Genotyp 1–6 erfolgt die Therapie, unabhängig vom Zirrhosestatus, über 8 Wochen. Vorbehandelte Patienten mit HCV-Genotyp 1, 2, 4–6 ohne Zirrhose werden über 8 Wochen behandelt, Patienten mit kompensierter Zirrhose über 12 Wochen. In vorbehandelten Genotyp-3-Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose erfolgt die Therapie über 16 Wochen.

Vergleichstherapie

Am 30. April 2020 fand ein erstes Beratungsgespräch (Beratungsanforderung 2020-B-032) statt, wobei der G-BA für die Wirkstoffkombination G/P „Beobachtendes Abwarten“ als ZVT festlegte [3]. Im Juni bzw. Juli 2020 erfolgten die Zulassungserweiterungen von SOF und LDV/SOF auf das Anwendungsgebiet chronische Hepatitis C bei Kindern ab 3 Jahren [8, 9]. Des Weiteren hat SOF/VEL im August 2020 die Zulassung für die Indikationserweiterung bei Patienten ab einem Alter von 6 Jahren und einem Körpergewicht von mindestens 17 kg erhalten [6]. Damit stehen nun auch Kindern ab 3 Jahren DAA zur Verfügung. Ein zweites Beratungsgespräch fand daher am 08. April 2021 (Beratungsanforderung 2021-B-019) statt. Dabei legte der G-BA für die Wirkstoffkombination G/P die im Folgenden aufgeführten ZVT fest [7]:

- Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4–6-Infektion: LDV/SOF und
- Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion: SOF+RBV

Dadurch ergeben sich zwei Subpopulationen, die bei der Nutzenbewertung getrennt betrachtet werden und in Tabelle 4-3 dargestellt sind.

Endpunkte

Folgende patientenrelevante und valide Endpunkte werden in der vorliegenden Bewertung eingeschlossen:

- Mortalität
- Morbidität (z. B. SVR₁₂)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (z. B. anhand des PedsQL)
- UE

Studientypen

RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit. Aufgrund der sehr geringen Patientenzahl HCV-infizierter Kinder (ab einem Alter von 3 Jahren) sowie der laufenden klinischen Entwicklung zahlreicher DAA-Regime würde die Rekrutierung ausreichend vieler Patienten zum Nachweis signifikanter Ergebnisse in einer Vergleichsstudie sehr lange dauern, was die Verfügbarkeit innovativer Arzneimittel für Kinder und Jugendliche erheblich erschweren und deren medizinische Versorgung beeinträchtigen würde. Einarmige Studien sind daher in der betrachteten Altersgruppe, auch aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils bisher zugelassener Therapieoptionen, üblich und werden von den Zulassungsbehörden akzeptiert. Falls zur Beantwortung der Fragestellung keine RCT vorliegen sollte, werden Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien lediglich aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und der klinischen Relevanz in der Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt, jedoch nicht zur formalen Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Gemäß der in Abschnitt 4.2.1 definierten Fragestellungen zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von G/P wird nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel gesucht. Diejenigen Studien, die grundsätzlich zur Beantwortung der Fragestellung gemäß Abschnitt 4.2.1 geeignet sind, werden anhand prädefinierter Ein- und Ausschlusskriterien selektiert. Diese sind in Tabelle 4-5 dargestellt.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche können im vorliegenden Fall nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen werden, da dramatische Effekte im Sinne einer zehnfachen Verbesserung eines Endpunkts im Vergleich zu den ZVT LDV/SOF und SOF+RBV aufgrund der hohen Ansprechraten sowie der IFN-Freiheit der ZVT [8, 9] medizinisch nicht zu erwarten sind. Daher wurde auf entsprechende Recherchen zu den ZVT verzichtet.

Tabelle 4-5: Ein- und Ausschlusskriterien zur Selektion relevanter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel (RCT)

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
Population	<p>Kinder ab einem Alter von 3 Jahren (12 bis < 45 kg) mit chronischer Hepatitis C</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> Patienten mit HCV-GT1-, 4–6-Infektion^a</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> Patienten mit HCV-GT2- oder 3-Infektion^a</p>	E1	Patienten, die nicht in einer der genannten Fragestellungen enthalten sind	A1	Population des zugelassenen Anwendungsgebietes, Aufteilung der Patientenpopulation entsprechend ZVT gemäß G-BA Beratung [7]
Intervention^{b, c}	<p>Kinder ≥ 12 – < 20 kg: G/P 150 mg/60 mg (3 Beutel QD)</p> <p>Kinder ≥ 20 – < 30 kg: G/P 200 mg/80 mg (4 Beutel QD)</p> <p>Kinder ≥ 30 – < 45 kg: G/P 250 mg/100 mg (5 Beutel QD)</p> <p><i>Fragestellung 1:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (therapienaiv, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose oder therapieerfahren, ohne Zirrhose) für 12 Wochen (therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) <p><i>Fragestellung 2:</i> G/P 300 mg/120 mg (QD)</p> <ul style="list-style-type: none"> für 8 Wochen (HCV-GT2-Patienten, terapienaiv, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) 	E2	Abweichende Dosierungen der Wirkstoffe, abweichende Intervention, nicht fachinformationskonformer Einsatz (z. B. Wirkstoffkombination entspricht nicht Fachinformation)	A2	Zu bewertendes Arzneimittel

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
	<p>oder therapieerfahren, ohne Zirrhose)</p> <ul style="list-style-type: none"> • für 8 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapienaiv, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) • für 12 Wochen (HCV-GT2-Patienten, therapieerfahren, mit kompensierter Zirrhose) • für 16 Wochen (HCV-GT3-Patienten, therapieerfahren, ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose) 				
Vergleichs-therapie^d	<p><i>Fragestellung 1:</i> Kinder 3 bis < 12 Jahre: < 17 kg: LDV/SOF 33,75 mg/150 mg (1 Granulat-Beutel QD) ≥ 17 – < 35 kg: LDV/SOF 45 mg/200 mg (1 Granulat-Beutel QD) ≥ 35 kg: LDV/SOF 90 mg/400 mg (2 Granulat-Beutel QD)</p> <p><i>Fragestellung 2:</i> Kinder 3 bis < 12 Jahre: < 17 kg: SOF 150 mg (1 Granulat-Beutel QD)+RBV ≥ 17 – < 35 kg: SOF 200 mg (1 Granulat-Beutel QD)+RBV ≥ 35 kg: SOF 400 mg (2 QD)+RBV (gewichtabhängige Dosierung von RBV jeweils gemäß Fachinformation)</p>	E3	Abweichende Vergleichstherapie oder von der zugelassenen Dosierung abweichende Dosierungen	A3	Therapien der ZVT gemäß G-BA Beratung [7]
Endpunkte	<p>Mindestens ein in der Indikation patientenrelevanter Endpunkt berichtet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalität • Morbidität (z. B. SVR) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität 	E4	Kein patientenrelevanter Endpunkt berichtet	A4	Endpunktkategorien nach § 5 Absatz 2 des 5. Kapitels der VerFO

Kriterium	Einschlusskriterien		Ausschlusskriterien		Begründung
	• UE				
Studientyp	RCT	E5	Andere Studientypen	A5	RCT bieten aufgrund ihres Designs die höchste Ergebnissicherheit
Studiendauer	≥ 20 Wochen	E6	Kürzere Studiendauer	A6	Mindestens 8 Wochen Behandlung und 12 Wochen Nachbeobachtung
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	E7	Keine Vollpublikation oder Bericht verfügbar oder keine publizierten Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister, die den Kriterien des CONSORT-Statements genügen; Mehrfachpublikation ohne relevante Zusatzinformationen	A7	Ausreichende Datenverfügbarkeit ist zur Bewertung von Ergebnissen erforderlich

Abkürzungen: CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp, HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; LDV: Ledipasvir; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis

a: Die Gruppe umfasst sowohl gänzlich therapienaive Patienten als auch Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN+RBV±SOF oder mit SOF+RBV versagt hat.

b: Therapieerfahrene Patienten: Vorbehandlung entspricht deutscher Fachinformation.

c: Bei leber- oder nierentransplantierten Patienten sollte die Anwendung über mindestens 12 Wochen erfolgen, bei leber- oder nierentransplantierten vorbehandelten Genotyp-3-Patienten sollte eine Behandlungsdauer von 16 Wochen in Betracht gezogen werden. Aufgrund der Annahme minimaler Anteile dieser Patientengruppe bei pädiatrischen Patienten wird diese Patientengruppe nicht separat ausgewiesen.

d: Therapiedauer und Dosierung gemäß deutscher Fachinformation.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die bibliografische Literaturrecherche wird in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane (Cochrane central register of controlled trials) durchgeführt, wobei für jede einzelne

Datenbank eine sequentielle, individuell adaptierte Suchstrategie entwickelt und separat angewandt wird. Für die Suche wird die Plattform Ovid verwendet.

Die Ergebnisse der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, die einen direkten Vergleich mit der ZVT erlauben, sind im Abschnitt 4.3.1.1.2 dargestellt.

Die verwendeten Suchstrategien und das Datum der Suche sind in Anhang 4-A beschrieben. Die im Volltext ausgeschlossenen Publikationen sind im Anhang 4-C aufgeführt.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Die Studienregistersuche wird in den Portalen ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal, Suchportal der World Health Organization (WHO) (<http://apps.who.int/trialsearch/>) und im European Union Clinical Trials Register (EU-CTR) (www.clinicaltrialsregister.eu) durchgeführt. Es wird nach abgeschlossenen, laufenden und abgebrochenen Studien gesucht.

In den Studienergebnisdatenbanken des Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) sowie im Suchportal der European Medicines Agency (EMA) wird im Anschluss nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche) identifiziert wurden, gesucht.

Die Ergebnisse der Studienregistersuche nach RCT, die einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels mit der ZVT erlauben, werden im Abschnitt 4.3.1.1.3 dargestellt.

Die verwendeten Suchbegriffe und das Datum der Suchen sind im Anhang 4-B beschrieben. Die Dokumentation der Suchstrategie für die Studienergebnisdatenbanken des AMIS sowie des Suchportals der EMA ist nicht erforderlich. Die ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4-D aufgelistet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen². Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem

² Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Zur Identifizierung relevanter Studien aus veröffentlichten Nutzenbewertungsverfahren nach §35a Sozialgesetzbuch (SGB) V wird die Internetseite des G-BA hinsichtlich der in Abschnitt 4.2.1 formulierten Fragestellung durchsucht (Suchzeitpunkt: 08. April 2021). Als Suchbegriffe werden der Wirkstoff (Glecaprevir/Pibrentasvir) und der Handelsname (Maviret®) sowie die Produktbezeichnung (ABT-493 bzw. ABT-530) verwendet. Im ersten Schritt werden die Suchergebnisse auf Inhalte zu Nutzenbewertungsverfahren eingeschränkt. In einem zweiten Schritt erfolgt wie in Abschnitt 4.2.3.4 beschrieben die Einschränkung der Suchergebnisse auf Ergebnisberichte zu Studien, die bereits anderweitig (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Die Dokumentation der Suchstrategie ist nicht erforderlich und erfolgt demnach nicht. Relevante RCT werden unter Angabe der Vorgangsnummer des zugehörigen Nutzenbewertungsverfahrens in Tabelle 4-9 dargestellt.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Die Selektion der Treffer aus der Literaturrecherche und der Studienregistersuche wird von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt. Die Studien werden anhand der in

Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien auf ihre Relevanz geprüft. Diskrepanzen hinsichtlich der Bewertung werden durch Diskussion gelöst.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die für die Fragestellung relevanten Studien werden hinsichtlich ihrer Aussagekraft bewertet. Dafür erfolgt eine Einschätzung des Verzerrungspotenzials entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage. Die Basis hierfür bilden die relevanten Informationen aus klinischen Studienberichten, Studienprotokollen und statistischen Analyseplänen (Statistical Analysis Plan, SAP) (falls vorhanden) oder aus Volltextpublikationen der jeweiligen Studien.

Bewertung des Verzerrungspotentials

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgt gemäß Vorgabe zunächst auf Studienebene (also endpunktübergreifend) und anschließend getrennt für jeden Endpunkt, gegebenenfalls für jede Operationalisierung.

Gemäß Dossievorlage werden für die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene folgende Aspekte untersucht:

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- Zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten vergleichenden Studien)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- Ergebnissteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Studienebene wird zusätzlich für alle randomisierten Studien das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Von einem niedrigen Verzerrungspotenzial wird ausgegangen, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [10]. Daher wird in diesem Fall auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte

des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in Abschnitt 4.3.2.3.2.2 sowie in Anhang 4-F verzichtet.

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden – im Einklang mit der Dossievorlage – folgende Aspekte verwendet:

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips
- Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- Sonstige Aspekte

Unter Berücksichtigung der einzelnen verzerrenden Aspekte auf Endpunktebene wird zusätzlich für alle Endpunkte das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene führt grundsätzlich zu einer Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene als hoch für alle Endpunkte der betreffenden Studie. Einzelne Abweichungen von diesem Vorgehen werden entsprechend begründet.

Da bei nicht randomisierten und nicht kontrollierten Studien generell von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene ausgegangen wird, wird auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein potenziell hohes Verzerrungspotenzial angenommen. Abweichungen von diesem Vorgehen werden begründet.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (bzw. jede Operationalisierung) richtet sich außerdem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

Die Ergebnisse für relevante Studien oder Endpunkte mit hohem Verzerrungspotenzial werden gleichwohl im Dossier dargestellt. Die Klassifizierung des Verzerrungspotenzials dient als Hilfe zur Beurteilung der Aussagekraft und Ergebnissicherheit der Studien.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)³. Die

³ Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-⁴ bzw. STROBE-Statements⁵ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Generell erfolgt die Beschreibung von Design und Methodik der eingeschlossenen Studien unter Berücksichtigung des CONSORT-Statements (Items 2b-14). Für nicht randomisierte Interventionsstudien ist jedoch eher das TREND-Statement zur Beschreibung von Design und Methodik geeignet.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

⁴ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁵ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Patientencharakteristika

Zur Charakterisierung der in den Studien eingeschlossenen Patientenpopulationen werden folgende demografische Merkmale dargestellt:

- Alter (stetig und kategorial)
- Geschlecht
- Gewicht (stetig)
- Body-Mass-Index (BMI [stetig und kategorial])
- Ethnie
- Geografische Region

Als krankheitsbeschreibende Faktoren werden, sofern verfügbar,

- HCV-Genotyp
- HCV-Subgenotyp
- Zirrhosestatus
- Fibrosestatus (METAVIR) zu Baseline
- Child-Pugh-Score zu Baseline (Patienten mit Zirrhose)
- Vorbehandlung
- Art der Vorbehandlung
- Art des vorherigen Nichtansprechens
- HCV-Ribonukleinsäure (RNA) zu Baseline (stetig und kategorial)
- Thrombozytenzahl zu Baseline (stetig und kategorial)
- Albumin zu Baseline (stetig und kategorial)
- Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate (eGFR) zu Baseline (stetig und kategorial)
- Aspartat-Aminotransferase (AST) zu Baseline (stetig)
- Alanin-Aminotransferase (ALT) zu Baseline (stetig)
- Bilirubin total zu Baseline (stetig)
- HCV-HIV-Koinfektion

dargestellt. Außerdem werden die Anzahl und der Anteil der Studienabbrecher dargestellt. Die Trennpunkte für die Konkretisierung stetiger Variablen werden grundsätzlich, soweit sinnvoll, gemäß Präspezifizierung gewählt.

Da es sich bei der vorliegenden Studie um eine nicht kontrollierte, einarmige Studie handelt, werden die Ergebnisse der Studie ausschließlich deskriptiv dargestellt.

Patientenrelevante Endpunkte

Folgende Endpunkte werden in der vorliegenden Fragestellung als patientenrelevant und entsprechend nutzenbewertungsrelevant gesehen:

- Mortalität (Gesamtmortalität)
- Morbidität (SVR₁₂)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL
- UE
 - Gesamtrate UE
 - SUE
 - UE, die zum Therapieabbruch führten
 - Schwere UE getrennt nach Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Grad (≥ 3)
 - UE von speziellem Interesse: hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen, HCC
 - Häufige UE: UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der beiden Teilpopulationen aufgetreten sind

Die kategorialen und dichotomen Endpunkte werden anhand von absoluten Zahlen und prozentualen Anteilen zusammengefasst. Stetige Endpunkte werden anhand ihrer Mittelwerte (MW) und Standardabweichung (Standard Deviation, SD) dargestellt. Für patientenberichtete Endpunkte (erhoben mittels des PedsQL) werden die absoluten Veränderungen bezogen auf den Ausgangswert dargestellt [11]. Die Berechnung von Effektschätzungen zum Vergleich zweier Interventionen erfolgt nur für direkt vergleichende Studien.

Mortalität

Die krankheitsbedingte Mortalität und die Vermeidung derselben durch die Therapie stellen grundsätzlich einen für die Patienten relevanten Endpunkt dar. Mortalität ist ein vom G-BA und Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [10, 12]. Klinische Studien im Indikationsgebiet sind aufgrund der zum Teil langen Erkrankungsdauer und des meist langsamen Krankheitsprogresses nicht darauf ausgelegt, die Mortalität zu untersuchen. Wesentliche Studienziele bei der hier betrachteten Patientengruppe der pädiatrischen Patienten sind die Untersuchung von Sicherheit, Effektivität und Pharmakokinetik einer Therapie. Heutige Therapieansätze im Anwendungsgebiet der chronischen Hepatitis C zielen auf das Vermeiden der Spätfolgen der Infektion und somit der Mortalität ab.

Morbidität

Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR₁₂)

Grundsätzlich stellt die chronische Hepatitis C durch die mit der Infektion assoziierte erhöhte Morbidität und Mortalität eine behandlungsbedürftige Erkrankung dar [13]. Eine spontane Heilung erfolgt in der Phase der chronischen Infektion nur selten [14]. Das Ziel einer HCV-Therapie ist die komplette Eliminierung des HCV und damit verbunden die Senkung der Morbidität und Mortalität der HCV-Infektion [13]. Definiert wird die Eliminierung des HCV durch die SVR. SVR als zentrales Therapieziel wird von den Leitlinien [13, 15] anerkannt und auch von den Zulassungsbehörden akzeptiert [16, 17].

Es wurde mehrfach gezeigt, dass das Erreichen der SVR mit einer verminderten Mortalität und/oder Stillstand der Erkrankung bzw. einem verlangsamten Fortschreiten verbunden ist [18-29].

Durch die Eliminierung des HCV werden das Fortschreiten der Lebererkrankung sowie mögliche extrahepatische Manifestationen verhindert, das Risiko eines HCCs wird vermindert, und das Infektionsrisiko aufgehoben [13]. Das Erreichen der SVR kann demnach mit der Heilung der Infektion gleichgesetzt werden. Auch das Robert Koch-Institut (RKI) bezeichnet das Erreichen einer SVR als Heilung der Infektion [30].

Auch der G-BA hat bei vorherigen Nutzenbewertungen die Patientenrelevanz der SVR anerkannt [31-43].

SVR wurde lange als fehlende Nachweisbarkeit der HCV-RNA im Blut mit einem sensitiven Assay mindestens 24 Wochen nach dem Ende der Therapie (SVR₂₄) definiert. Inzwischen werden SVR₁₂ und SVR₂₄ von den Leitlinien gleichgesetzt, eine anhaltende Therapieantwort wird als SVR₁₂ definiert [13, 15]. Aufgrund der hohen Übereinstimmung (Konkordanz) zwischen SVR₁₂ und SVR₂₄ wird SVR₁₂ sowohl von Zulassungsbehörden als auch von Organisationen für health technology assessments (HTA) als adäquat angesehen. Die amerikanische und die europäische Zulassungsbehörde empfehlen SVR₁₂ als primären Endpunkt für Studien zur Evaluierung von DAA-Therapien [16, 17]. In vorangegangenen Nutzenbewertungen wurde die SVR₁₂ auch bereits vom G-BA anerkannt [35, 37, 39, 41, 43]. Die Konkordanz von SVR₁₂ und SVR₂₄ wurde bereits in Verfahren der frühen Nutzenbewertung im Bereich HCV bewiesen [44-46]. Als produktneutrales Phänomen ist dies auch auf G/P übertragbar. Daher werden, auch entsprechend der Entwicklung in nationalen und internationalen Leitlinien, im vorliegenden Dossier die Ergebnisse zur SVR₁₂ und nicht mehr zur SVR₂₄ berücksichtigt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

PedsQL

Chronische Erkrankungen der Leber haben einen signifikanten Einfluss auf das Befinden der Patienten [47]. Sowohl krankheitsbedingte als auch therapiebedingte Nebenwirkungen können

einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben [48]. Ebenso können mentale Gesundheitsprobleme (z. B. Depressionen, Erschöpfung und kognitive Störungen) hinzukommen [49]. Auch kann die Lebensqualität der HCV-infizierten Patienten durch soziale Aspekte beeinträchtigt werden. So können sich HCV-infizierte Patienten stigmatisiert fühlen, da die HCV-Infektion oftmals mit HIV, sexueller Freizügigkeit sowie Drogenmissbrauch gleichgesetzt bzw. in Verbindung gebracht wird und das Umfeld Angst vor einer Ansteckung hat [49]. Zudem kann die Stigmatisierung mit Problemen am Arbeitsplatz korrelieren, was zusätzlich die Lebensqualität der betroffenen Personen beeinträchtigen kann [49]. Auch Kinder und Jugendliche, die noch nicht in einem Arbeitsverhältnis stehen, können durch ihre HCV-Infektion insbesondere im Bereich schulischer Fähigkeiten beeinträchtigt sein, was sich insgesamt negativ auf die Lebensqualität der Betroffenen auswirken kann [50].

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität ist ein vom G-BA und IQWiG anerkannter patientenrelevanter Endpunkt [10, 12]. Im vorliegenden Dossier wurde die Lebensqualität anhand des PedsQL erfasst.

Der PedsQL-Fragebogen ist ein PRO-Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von sowohl gesunden Kindern und Jugendlichen als auch pädiatrischen Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen [51]. Der Fragebogen besteht aus vier multidimensionalen Subskalen (insgesamt 23 Fragen): der physikalischen Funktionsskala (8 Fragen: körperliche und sportliche Performance, Schmerzen), der emotionalen Funktionsskala (5 Fragen: u. a. Sorgen, Ängste), der sozialen Funktionsskala (5 Fragen: soziale Partizipation mit anderen Kindern) und der schulischen Funktionsskala (5 Fragen: u. a. Erinnerungsvermögen, Gründe für mögliches Fernbleiben des Unterrichts) [11, 52]. Der PedsQL-Fragebogen umfasst darüber hinaus drei zusammenfassende Skalen (Gesamtscore, Gesamtscore – körperliche Gesundheit, Gesamtscore – psychosoziale Gesundheit). (Die zusammenfassende Skala zur körperlichen Gesundheit ist hierbei jedoch identisch mit der physikalischen Funktionsskala.) Die Kategorien decken alle relevanten Bereiche des alltäglichen Lebens ab und sind bei eingeschränkter körperlicher und psychosozialer Gesundheit von großer Bedeutung für den Patienten.

Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem). Diese Bewertung wird umgekehrt und durch lineare Transformation in eine Skala von 0-100 umgewandelt (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0). Ein höherer Score entspricht somit einer höheren gesundheitsbezogenen Lebensqualität [11, 52]. Falls mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet werden, wird der jeweilige Score nicht berechnet. Ansonsten wird der jeweilige Score über die Anzahl an beantworteten Fragen gemittelt.

Der PedsQL-Fragebogen umfasst zwei Formate, so dass er durch die Kinder oder Jugendlichen selbst oder durch ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten (Proxy) beantwortet werden kann. Die in den beiden Formaten enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person [11].

Der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Für den PedsQL-Fragebogen liegt eine ausreichende Validierung durch den Nachweis von interner Konsistenz [11], Test-Retest-Reliabilität [53] und interner Validität [52] vor. Der

G-BA hat den PedsQL Generic Core Scale als ausreichend validierten und patientenrelevanten Endpunkt bereits in einigen Beschlüssen anerkannt [54-59].

Unerwünschte Ereignisse

Im Rahmen interventioneller klinischer Studien ist eine Erfassung des Sicherheitsprofils eines Arzneimittels obligat. Das Sicherheitsprofil wird nach verbindlichen internationalen Standards (Good Clinical Practice, GCP; International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH E6) erstellt und berichtet [60]. In diesem Zusammenhang werden alle vom Patienten spontan berichteten UE in freier Textform („verbatim“) erfasst, in einem einheitlichen und international verbindlichen Vokabular (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) codiert und damit wissenschaftlich auswertbar gemacht. Der Endpunkt UE umfasst jedes unerwünschte medizinische Ereignis, das bei einem Patienten oder bei einem Teilnehmer an einer klinischen Prüfung nach Verabreichung eines Arzneimittels auftritt und das nicht unbedingt in ursächlichem Zusammenhang mit dieser Behandlung steht; dies schließt auch anomale Laborbefunde ein. Die Erhebung dieses Endpunkts ist konzeptionell auf das Registrieren der Gesamtheit des Sicherheitsprofils ausgelegt. Somit beschreibt der Endpunkt UE wesentlich die Lebensrealität des Patienten und ist aus diesem Grund als patientenrelevant anzusehen. Vom G-BA und vom IQWiG sind UE als patientenrelevanter Endpunkt anerkannt [10, 12].

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁶ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen

⁶ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁷ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{8,6} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p -Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Da keine Meta-Analyse durchgeführt wird, wird auf eine Beschreibung der Methodik verzichtet.

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

⁷ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁸ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Sensitivitätsanalysen dienen zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse sowie der Schlussfolgerung gegenüber der Variation methodischer Faktoren. Dabei können z. B. die Wahl der Auswertungspopulation (ITT-Population vs. alternative Population), der Imputationsalgorithmus (Observed-Auswertung vs. Last Observation Carried Forward [LOCF]-Imputation), die Endpunktoperationalisierung (Bewertung des Endpunkts über verschiedene Messungen) oder der Einschluss von Patienten, die aus besonderen Gründen nicht in der primären Analyse berücksichtigt wurden, variiert werden. Dabei ist man auf die Verfügbarkeit solcher Analysen aus den Einzelstudien angewiesen.

In der für dieses Dossier identifizierten Studie sind zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse Sensitivitätsanalysen zum Endpunkt SVR₁₂ präspezifiziert: Es werden Anzahl und Anteil an Patienten, die SVR₁₂ erreichen, auf Basis der mITT-Virological Failure (VF)-Population dargestellt (im Gegensatz zur primären Analyse, die auf Basis der ITT-Population durchgeführt wird). In die mITT-VF-Population werden alle Patienten der ITT-Population eingeschlossen außer den Patienten, die die SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologisches Versagen nicht erreichen.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen werden durchgeführt, um zu überprüfen, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant ist oder ob es Effektmodifikationen gibt.

Zur Nutzenbewertung von G/P in diesem Anwendungsgebiet wurde eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie identifiziert. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist in diesem Fall nicht möglich; es kann kein Interaktionstest durchgeführt werden. Daher wird auf eine Darstellung von Subgruppen verzichtet.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁹. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche¹⁰ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed

⁹ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDs und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

¹⁰ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹¹ und Rücker (2012)¹² vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹³.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{14, 15, 16}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*

¹¹ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹² Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹³ Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹⁴ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.

¹⁵ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study BMJ 2011; 343 :d4909

¹⁶ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. Res Synth Methods 2013; 4(4): 291-323.

- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Wie in Abschnitt 4.2.2 dargelegt, werden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
Keine RCT identifiziert.					
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-6 haben den Stand vom 08. April 2021. Es konnten keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung des Zusatznutzens von G/P in der Population der Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg relevant sind.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend.	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem

Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

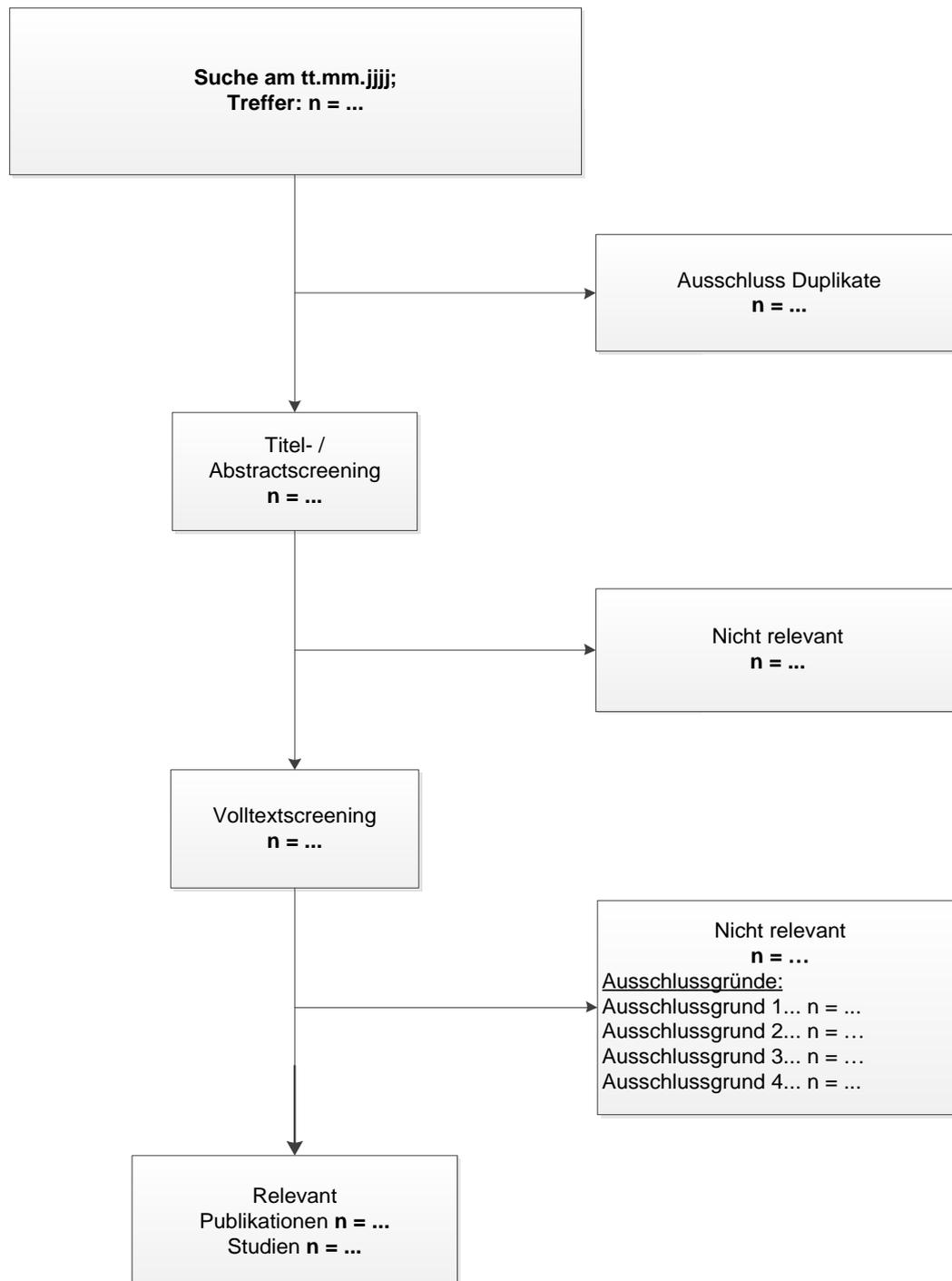


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

In der systematischen bibliografischen Literaturrecherche vom 08. April 2021 nach dem zu bewertenden Arzneimittel G/P wurden nach Ausschluss der Duplikate 145 Treffer identifiziert, die auf Grundlage von Titel und Abstract nach den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und

Ausschlusskriterien (Tabelle 4-5) überprüft wurden. Abbildung 2 zeigt das Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche.

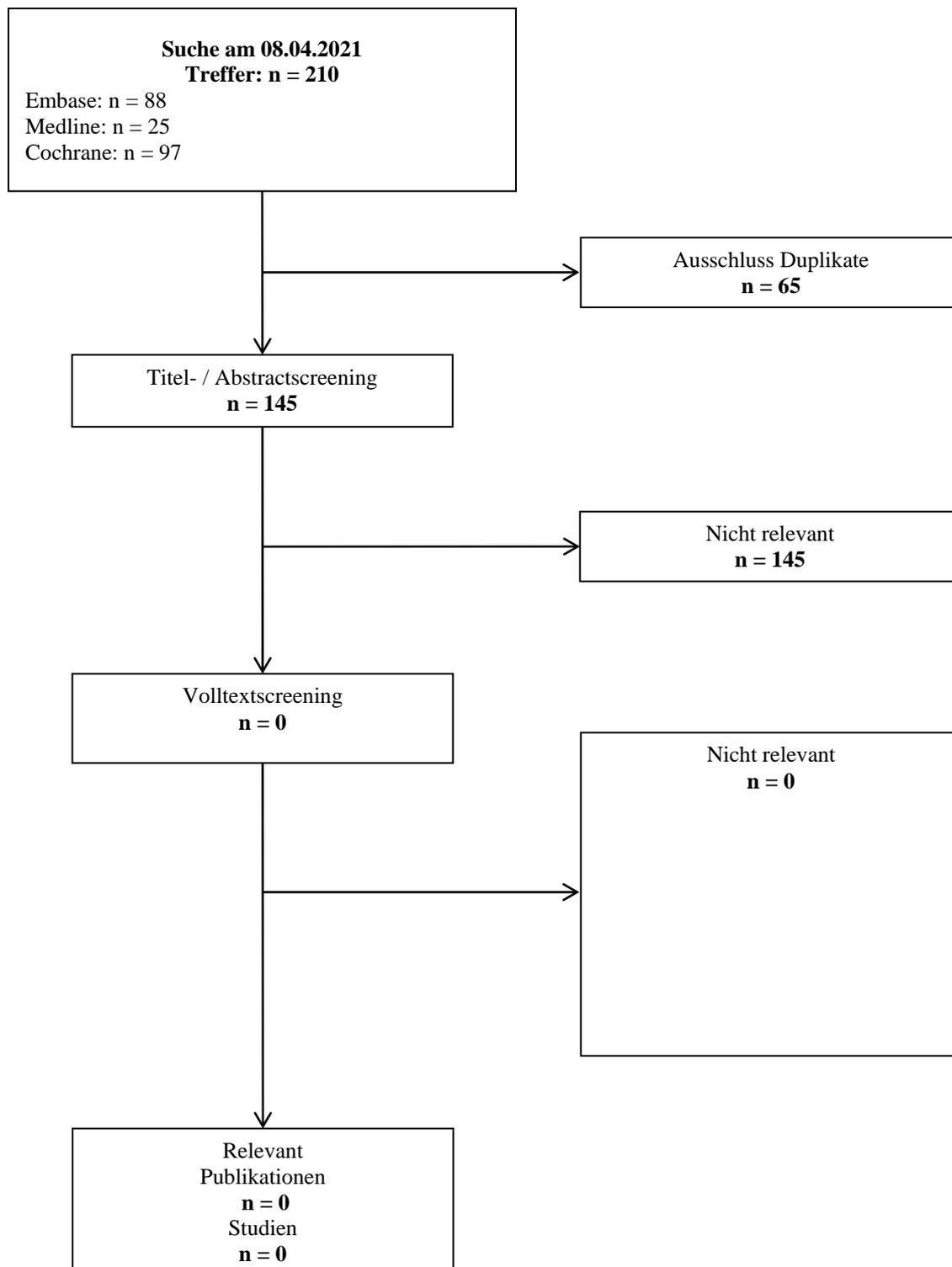


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Abkürzungen: EMBASE: Excerpta Medical Database; MEDLINE: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Es wurde keine Publikation identifiziert, die Ergebnisse für einen direkten Vergleich des zu bewertenden Arzneimittels gegen die ZVT enthält.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-8 haben den Stand vom 07. April 2021. In der Studienregistersuche konnte keine RCT identifiziert werden, die für die Bewertung von G/P in der Population der Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg relevant ist.

Da keine relevante RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel identifiziert werden konnte (z. B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche), wurde die Suche in den Studienergebnisdatenbanken des AMIS und der EMA nicht durchgeführt.

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche auf der Webseite des G-BA ist durchzuführen für Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden. Da keine RCT identifiziert wurde (Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers, bibliografische Literaturrecherche oder Studienregistersuche – Stand vom 08. April 2021), die für die Bewertung von G/P in der Population der Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg relevant ist, wurde die Suche auf der Internetseite des G-BA nicht durchgeführt.

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die

vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Nicht zutreffend.						
Abkürzungen: RCT: Randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
Nicht zutreffend.			

Tabelle 4-13: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Nicht zutreffend.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-14: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
Nicht zutreffend.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]).

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum

eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁷

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.

¹⁶ unbesetzt

- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-19: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-20 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-20: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
Gesamtmortalität						
<Studie 1>	p = 0,345	p = 0,321	p = 0,003	p = 0,041	p = 0,981	p = 0,212
<Studie 2>	p = 0,634	p = 0,212	p < 0,001	k.A.	k.A.	k.A.
<Endpunkt 2>						
Nicht zutreffend.						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt

dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

*Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-22: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-23: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-24: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-25: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Nicht zutreffend.				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer

Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-30: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
M16-123 (DORA)	ja	ja	laufend	Behandlung: 8, 12 oder 16 Wochen Follow-up: 144 Wochen	G/P 300 mg/120 mg (12 – < 18 Jahre) G/P 250 mg/100 mg (9 – < 12 Jahre, ≥ 30 – < 45 kg) G/P 200 mg/80 mg (6 – < 9 Jahre, ≥ 20 – < 30 kg) G/P 150 mg/60 mg (3 – < 6 Jahre, ≥ 12 – < 20 kg)
Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-30 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Angaben in Tabelle 4-30 haben den Stand vom 08. April 2021.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-31: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
M16-123 (DORA)	Nichtkontrollierte Studie, kein Vergleichsarm mit der ZVT

Da die Studie M16-123 (DORA) nicht zur Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens herangezogen wird, wird sie hier formal ausgeschlossen. Im Folgenden werden jedoch die Studienergebnisse aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und klinischen Relevanz in der Population der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg dargestellt.

Unabhängig von der fehlenden Relevanz bezüglich der Nutzenbewertung zeigt die Studie M16-123 (DORA) in der Population der pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit chronischer Hepatitis C ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil, was auch die europäische Zulassungsbehörde mit der Erteilung der Zulassung bestätigt.

4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

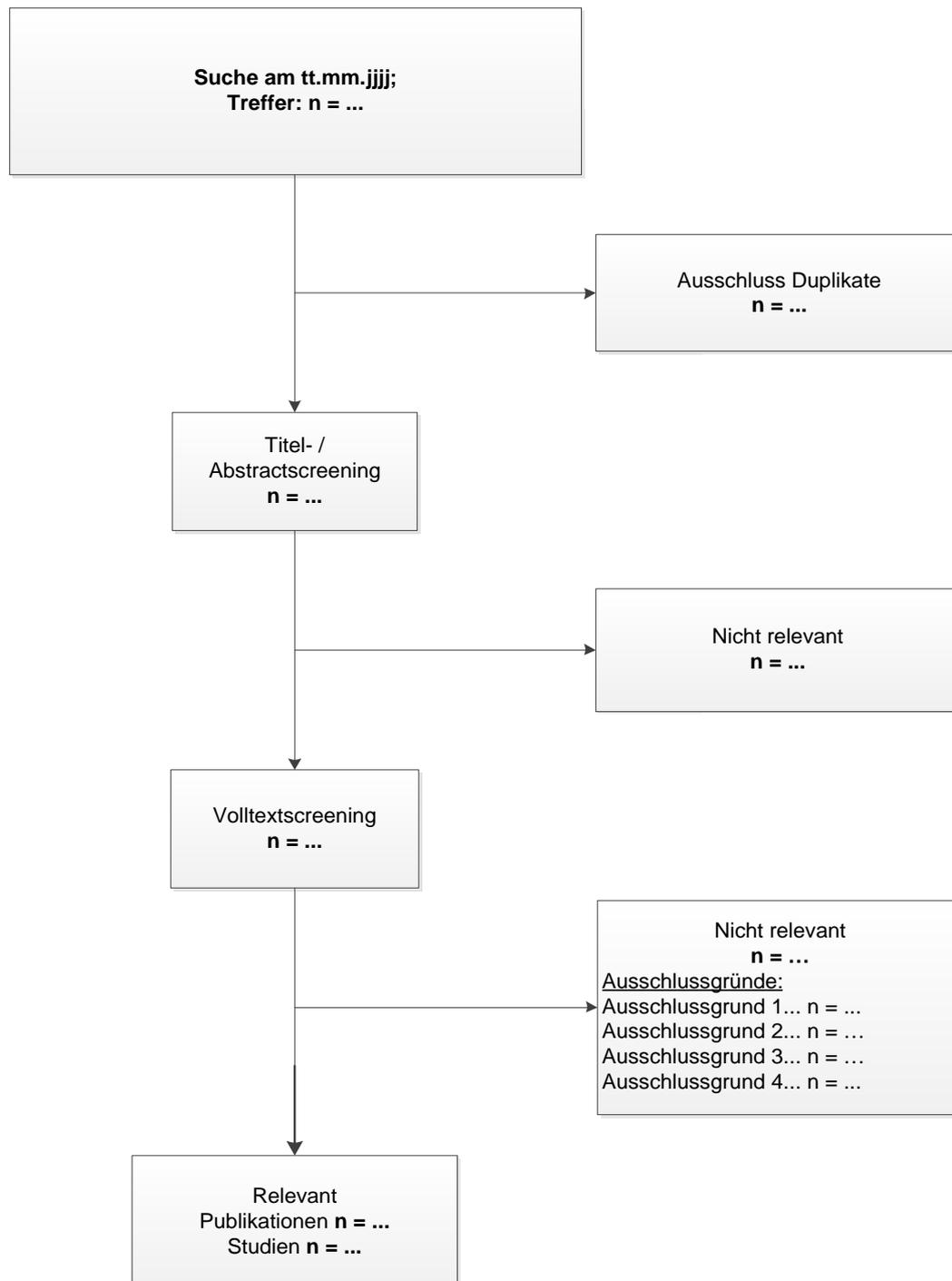


Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-32: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend.				
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-32 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-6) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-33: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-33 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Es wurde keine Suche auf der Webseite des G-BA auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

4.3.2.3.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-34: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
Placebokontrolliert						
Nicht zutreffend.						
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend.						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Es wurden keine Literatur- und Registersuchen auf der Basis weiterer Untersuchungen durchgeführt, da diese Studien nicht zur Beantwortung der Fragestellung geeignet sind.

Da die Studie M16-123 (DORA) zur Zulassung von G/P bei pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren eingereicht wurde, wird sie in den folgenden Abschnitten aus Gründen der Transparenz, Vollständigkeit und vor allem ihrer klinischen Relevanz in der Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-35: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
M16-123 (DORA) Kohorte 2–4	Einarmige, offene, multizentrische Phase-II/III-Studie	Kinder ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit chronischer HCV-GT1–6-Infektion, therapienaiv oder vorbehandelt (mit IFN+RBV±SOF oder SOF+RBV), ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose	3 – < 6 Jahre (Kohorte 4): G/P 150 mg/60 mg 6 – < 9 Jahre (Kohorte 3): G/P 200 mg/80 mg 9 – < 12 Jahre (Kohorte 2): G/P 250 mg/100 mg QD für 8, 12 oder 16 Wochen (abhängig vom Land, von der Vorbehandlung, vom Zirrhosestatus und vom GT): n = 80	Screening: 42 Tage Behandlung: 8, 12 oder 16 Wochen Follow-up: 144 Wochen	Belgien, Kanada, Deutschland, Japan, Puerto Rico, Russland, Spanien, Vereinigtes Königreich, Vereinigte Staaten 3/2017 – 5/2022	Primärer Endpunkt: Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von G/P Patientenrelevante sekundäre Endpunkte: SVR ₁₂ , UE, PedsQL
Abkürzungen: AUC: Area under the curve; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; QD: Einmal täglich (quaque die); RBV: Ribavirin; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie; SOF: Sofosbuvir; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 4-36: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	
M16-123 (DORA) Kohorte 2-4	<p><u>Kohorte 2:</u></p> <p><u>Global (außer Japan):</u></p> <p>HCV-GT1-6 therapienaiv ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT1-6 therapienaiv mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT3 vorbehandelt: 16 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p><u>Japan:</u></p> <p>HCV-GT1-2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT1-2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT3-6 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p>HCV-GT1-6 SOF-vorbehandelt: 12 Wochen G/P 250 mg/100 mg QD</p> <p><u>Kohorte 3:</u></p> <p><u>Global (außer Japan):</u></p> <p>HCV-GT1-6 therapienaiv ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT1-6 therapienaiv mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT3 vorbehandelt: 16 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p><u>Japan:</u></p> <p>HCV-GT1-2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT1-2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT3-6 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p>HCV-GT1-6 SOF-vorbehandelt: 12 Wochen G/P 200 mg/80 mg QD</p> <p><u>Kohorte 4:</u></p> <p><u>Global (außer Japan):</u></p> <p>HCV-GT1-6 therapienaiv ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 150mg/60 mg QD</p> <p>HCV-GT1, 2, 4-6 vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p> <p>HCV-GT1-6 therapienaiv mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p>

<p>HCV-GT1, 2, 4–6 vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p> <p>HCV-GT3 vorbehandelt: 16 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p> <p><u>Japan:</u></p> <p>HCV-GT1–2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose: 8 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p> <p>HCV-GT1–2 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p> <p>HCV-GT3–6 therapienaiv oder IFN-vorbehandelt ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose: 12 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p> <p>HCV-GT1–6 SOF-vorbehandelt: 12 Wochen G/P 150 mg/60 mg QD</p>
<p>Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; IFN: Interferon; QD: Einmal täglich (quaque die); SOF: Sofosbuvir</p>

Tabelle 4-37: Geplante Dauer der Nachbeobachtung – Nicht-RCT, einarmige Studie G/P

Studie Endpunktkategorie Endpunkt	Geplante Nachbeobachtung
M16-123 (DORA)	
Mortalität	
Gesamtmortalität	144 Wochen nach Therapieende ^a
Morbidität	
SVR ₁₂	12 Wochen nach Therapieende
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	12 Wochen nach Therapieende
Nebenwirkungen	
UE	30 Tage nach Therapieende
SUE	144 Wochen nach Therapieende
<p>Abkürzungen: G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; UE: Unerwünschtes Ereignis.</p> <p>a: Todesfälle wurden im Rahmen von SUE erfasst.</p>	

Tabelle 4-38: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	GT1/4/5/6 N = 60	GT2/3 N = 20
Geschlecht n (%)		
Weiblich	34 (56,7)	10 (50,0)
Männlich	26 (43,3)	10 (50,0)

Gruppe	GT1/4/5/6 N = 60	GT2/3 N = 20
Alter n (%)		
3 – < 6 Jahre	17 (28,3)	7 (35,0)
6 – < 9 Jahre	23 (38,3)	3 (15,0)
9 – < 12 Jahre	20 (33,3)	10 (50,0)
Alter in Jahren		
MW (SD)	7,17 (2,59)	7,15 (2,96)
Median	7,00	8,50
Min - Max	3,00 - 11,00	3,00 - 11,00
Gewicht in kg		
MW (SD)	26,18 (9,41)	26,99 (9,52)
Median	23,55	28,50
Min - Max	13,20 – 44,30	12,70 – 43,00
BMI z-Score^a n (%)		
< -1	7 (11,7)	2 (10,0)
-1 bis 1	41 (68,3)	12 (60,0)
> 1	12 (20,0)	6 (30,0)
BMI in kg/m²		
MW (SD)	16,58 (2,24)	17,27 (2,08)
Median	15,96	17,22
Min - Max	13,38 - 24,17	13,37 - 22,20
Ethnie n (%)		
Kaukasisch	45 (75,0)	10 (50,0)
Schwarz	1 (1,7)	2 (10,0)
Asiatisch	7 (11,7)	7 (35,0)
Multiple	5 (8,3)	0
Indoamerikaner oder Ureinwohner Alaskas	1 (1,7)	1 (5,0)
Hawaiianer oder pazifischer Inselbewohner	1 (1,7)	0
Geografische Region n (%)		
Europa	16 (26,7)	5 (25,0)
Japan	6 (10,0)	3 (15,0)
Nordamerika	38 (63,3)	12 (60,0)
Abkürzungen: BMI: Body-Mass-Index; GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; WHO: World Health Organization		
a: Der z-Score wird anhand der von der WHO publizierten Tabellen berechnet. Die z-Scores sind im Vergleich zu den Originalwerten für das Alter und das Geschlecht standardisiert und zudem auf den Wertebereich einer Standardnormalverteilung transformiert. Ein hoher bzw. niedriger z-Score impliziert eine hohe Abweichung zum Median bei Personen des gleichen Alters und Geschlechts.		

Tabelle 4-39: Charakterisierung der Studienpopulationen (Krankheitscharakteristika) – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Gruppe	GT1/4/5/6 N = 60	GT2/3 N = 20
HCV-Genotyp n (%)		
1	58 (96,7)	0
2	0	2 (10,0)
3	0	18 (90,0)
4	2 (3,3)	0
5	0	0
6	0	0
HCV-Subgenotyp n (%)		
1a	37 (61,7)	0
1b	21 (35,0)	0
2b	0	2 (10,0)
3	0	1 (5,0)
3a	0	15 (75,0)
3b	0	2 (10,0)
4	1 (1,7)	0
4a/4c/4d	1 (1,7)	0
Zirrhosestatus n (%)		
Zirrhosisch	0	0
Nicht zirrhosisch	60 (100,0)	20 (100,0)
Fibrosestatus n (%)		
F0–F1	58 (96,7)	20 (100,0)
F2	2 (3,3)	0
F3	0	0
F4	0	0
Vorbehandlung n (%)		
Therapienaiv	59 (98,3)	19 (95,0)
Therapieerfahren	1 (1,7)	1 (5,0)
Art der Vorbehandlung n (%)		
IFN-basiert	1 (100,0)	1 (100,0)
SOF-basiert	0	0
Art des vorherigen Nichtansprechens n (%)		
Bei der Behandlung nicht angesprochen	1 (100,0)	1 (100,0)
Nach der Behandlung Rückfall erlitten	0	0

Gruppe	GT1/4/5/6 N = 60	GT2/3 N = 20
HCV-RNA-Level n (%)		
< 1.000.000 IU/mL	34 (56,7)	5 (25,0)
≥ 1.000.000 bis < 2.000.000 IU/mL	11 (18,3)	2 (10,0)
≥ 2.000.000 IU/mL	15 (25,0)	13 (65,0)
HCV-RNA-Level in log₁₀ IU/mL		
MW (SD)	5,83 (0,75)	6,32 (0,82)
Median	5,89	6,58
Min - Max	3,43 – 7,15	4,57 – 7,19
Thrombozytenzahl n (%)		
Fehlend	3	0
< 90*10 ⁹ /L	0	0
≥ 90*10 ⁹ /L	57 (100,0)	20 (100,0)
Thrombozytenzahl in x*10⁹/L		
MW (SD)	321,26 (82,78)	298,20 (74,83)
Median	302,00	278,50
Min - Max	185,00 – 556,00	168,00 - 458,00
Albumin n (%)		
< 35 G/L	0	0
≥ 35 G/L	60 (100,0)	20 (100,0)
Albumin in g/L		
MW (SD)	46,73 (2,33)	45,15 (2,62)
Median	46,00	44,50
Min - Max	40,00 - 54,00	42,00 - 51,00
eGFR in mL/min/1,73m² n (%)		
< 30	0	0
≥ 30 bis < 60	0	0
≥ 60 bis < 90	0	0
≥ 90	60 (100,0)	20 (100,0)
eGFR in mL/min/1,73m²		
MW (SD)	275,20 (101,51)	286,14 (112,42)
Median	251,80	241,65
Min - Max	125,50 - 561,80	150,00 - 561,80
AST in U/L		
MW (SD)	46,17 (27,21)	49,90 (21,28)
Median	41,00	44,50
Min - Max	23,00 - 221,00	24,00 - 118,00

Gruppe	GT1/4/5/6 N = 60	GT2/3 N = 20
ALT in U/L		
MW (SD)	48,03 (42,67)	57,35 (31,34)
Median	37,50	52,00
Min - Max	17,00 - 334,00	19,00 - 138,00
Bilirubin total in µmol/L		
MW (SD)	7,11 (3,66)	6,46 (2,45)
Median	6,00	5,99
Min - Max	3,00 - 21,00	3,42 - 13,68
HCV-HIV-Koinfektion n (%)		
ja	1 (1,7)	0
nein	59 (98,3)	20 (100,0)
Abkürzungen: ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; eGFR: Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; GT: Genotyp; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; IFN: Interferon; IU: Internationale Einheit; MW: Mittelwert; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RNA: Ribonukleinsäure; SD: Standardabweichung; SOF: Sofosbuvir		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine einarmige, offene und multizentrische Studie mit pädiatrischen Patienten im Alter von 3 bis < 18 Jahren. Das Studiendesign wurde in Absprache mit den Zulassungsbehörden entwickelt. Entsprechend dem Vorgehen zur Generierung von Evidenz in pädiatrischen Populationen werden die im PIP [61] geforderten Maßnahmen in der Studie konform umgesetzt. Im Rahmen des vorliegenden Dossiers zur Nutzenbewertung werden 80 Kinder im Alter von 3 bis < 12 Jahren aus Kohorte 2–4 der Studie betrachtet. Hier konnten therapienaive sowie IFN- und SOF-vorbehandelte Kinder ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose eingeschlossen werden. Abhängig vom Land, Genotyp, Zirrhosestatus und der Vorbehandlung wurden die Patienten über 8, 12 oder 16 Wochen mit G/P 150 mg/60 mg QD (3 bis < 6-jährige Kinder ≥ 12 – < 20 kg),

G/P 200 mg/80 mg QD (6 bis < 9-jährige Kinder $\geq 20 - < 30$ kg) und G/P 250 mg/100 mg (9 bis < 12-jährige Kinder $\geq 30 - < 45$ kg) behandelt, alle Patienten werden 144 Wochen nachbeobachtet (Tabelle 4-37). Das vorliegende Dossier bezieht sich auf die Kohorten 2–4. In diesen Kohorten werden Patienten von 3 bis < 12 Jahren mit einer pädiatrischen Formulierung von G/P untersucht.

Zu Beginn der Studie wurden je 13 Patienten aus Kohorte 2 und 3 sowie 12 Patienten aus Kohorte 4, von ursprünglich je 12 geplanten Patienten, zusätzlich intensiven pharmakokinetischen Untersuchungen unterzogen, um die Pharmakokinetik von G/P bei Kindern zu charakterisieren und damit die Dosiswahl für diese Patienten zu bestätigen.

Studienpopulation

In den beiden Teilpopulationen der Patienten mit chronischer HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bzw. HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion lag der Anteil der Patienten weiblichen Geschlechts bei 56,7 % und 50,0 %. Das mittlere Alter der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion war mit 7,17 Jahren vergleichbar mit den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion, die im Mittel 7,15 Jahre alt waren. 33,3 % (bzw. 50,0 %) der Patienten wiesen ein Alter ≥ 9 bis < 12 Jahre, 38,3 % (bzw. 15,0 %) der Patienten ein Alter von ≥ 6 bis < 9 und dementsprechend 28,3 % (bzw. 35,0 %) der Patienten ein Alter ≥ 3 bis < 6 Jahre auf. Das mittlere Gewicht der Patienten lag bei 26,18 kg (bzw. 26,99 kg). Der BMI lag bei den Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bei 16,58 kg/m² und bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei 17,27 kg/m² im Mittel. Die Mehrheit der Patienten in beiden Teilpopulationen wies einen BMI z-Score von -1 bis 1 auf. Die Mehrheit der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion war weiß (75,0 %), dabei kamen 63,3 % der Patienten aus Nordamerika, 26,7 % der Patienten aus Europa und 10,0 % der Patienten aus Japan. Bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion waren 50,0 % weiß, dabei kamen 60,0 % der Patienten aus Nordamerika, 25,0 % der Patienten aus Europa und 15,0 % der Patienten aus Japan. Hierbei wurde lediglich ein japanischer Patient nicht gemäß der deutschen Fachinformation behandelt (12 statt 8 Wochen Behandlung). Dabei handelte es sich um einen 10-jährigen, therapienaiven Patienten mit Genotyp-3a-Infektion.

Insgesamt waren 58 Patienten (72,5 %) mit HCV-Genotyp 1, 2 Patienten (2,5 %) mit HCV-Genotyp 2, 18 Patienten (22,5 %) mit HCV-Genotyp 3 und 2 Patienten (2,5 %) mit HCV-Genotyp 4 eingeschlossen. Hierbei waren 37 Patienten (46,3 %) mit HCV-Subgenotyp 1a und 21 Patienten (26,3 %) mit HCV-Subgenotyp 1b eingeschlossen. Keiner der Patienten war zirrhotisch und lediglich zwei Patienten (mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion) wiesen Fibrosestatus F2 nach METAVIR auf, während die restlichen Patienten Fibrosestatus F0–F1 hatten. Kein Patient wies Fibrosestatus F3 oder F4 auf.

Therapienaiv waren 98,3 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 95,0 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion. Zwei Patienten waren vorbehandelt. Die Art der Vorbehandlung war hierbei bei beiden Patienten IFN-basiert. Beide Patienten hatten auf ihre Vorbehandlung nicht angesprochen.

Das HCV-RNA-Level lag bei 56,7 % der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion (bzw. bei 25,0 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion) bei $< 1.000.000$ IU/mL, bei 18,3 % (bzw. 10,0 %) der Patienten bei $\geq 1.000.000$ bis $< 2.000.000$ IU/mL und bei 25,0 % (bzw. 65,0 %) der Patienten bei $\geq 2.000.000$ IU/mL. Keiner der Patienten wies eine Thrombozytenzahl $< 90 \cdot 10^9/L$ auf. Die mittlere Thrombozytenzahl lag hierbei bei den Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bei $321,26 \cdot 10^9/L$ und bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei $298,20 \cdot 10^9/L$. Der mittlere Albuminwert war über beide Teilpopulationen vergleichbar und lag bei allen Patienten bei ≥ 35 g/L. Die mittlere eGFR lag bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion bei $275,20$ mL/min/ $1,73m^2$ und bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion bei $286,14$ mL/min/ $1,73m^2$. Die AST lag im Mittel bei $46,17$ U/L (bzw. $49,90$ U/L) und die ALT im Mittel bei $48,03$ U/L (bzw. $57,35$ U/L). Der mittlere Bilirubinwert (total) lag bei $7,11$ μ mol/L (bzw. $6,46$ μ mol/L). Eine HCV-HIV-Koinfektion wies ein Patient (1,3 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion auf.

Da keine Patienten mit kompensierter Zirrhose in die Studie eingeschlossen wurden, entfällt die Darstellung des Child-Pugh-Scores zu Baseline.

Allgemeine Anmerkung zur Patientenpopulation

Fälle einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV), die gelegentlich tödlich verliefen, wurden während der IFN-freien HCV-Behandlung von Erwachsenen unabhängig von den eingesetzten DAA nach Marktzulassung berichtet. Diese Fälle waren selten und wurden von den regulatorischen Behörden untersucht [62]. Entsprechende Empfehlungen wurden in die Fachinformationen aller DAA-Produkte aufgenommen, um das Risiko einer HBV-Reaktivierung für Patienten zu verringern. HCV-Patienten mit einer HBV-Koinfektion wurden im Studienprogramm für G/P weder bei Erwachsenen, noch bei Kindern und Jugendlichen untersucht, da ein positives HBV-Screening (Hepatitis-B-Oberflächenantigen [Hepatitis B Surface Antigen, HBsAg]) ein Ausschlusskriterium für die Studienteilnahme darstellte. Damit können keine Subgruppenanalysen für diese Patientengruppe dargestellt werden.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Da die Ergebnisse der Studie M16-123 (DORA) nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden, wird auf eine Darstellung der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext verzichtet.

4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-40: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
M16-123 (DORA)	a	nein	nein	nein	ja	ja	hoch
a: Aufgrund des nicht randomisierten Studiendesigns kann dieser Aspekt nicht adressiert werden.							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Studie M16-123 (DORA) ist eine einarmige, offene Phase-II/III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der Verfahrensordnung (VerfO) des G-BA liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung randomisierter kontrollierter Studien von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [10]. Daher wurde auch auf Endpunktebene grundsätzlich ein hohes Verzerrungspotenzial angenommen und auf die Bewertung des Verzerrungspotenzials gemäß Anhang 4-F verzichtet.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-41: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR ₁₂)	Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL	Unerwünschte Ereignisse
M16-123 (DORA)	ja	ja	ja	ja

4.3.2.3.3.1 Mortalität – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-42: Operationalisierung von Mortalität - weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
M16-123 (DORA)	Gesamtmortalität definiert als Anzahl/Anteil Todesfälle während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 144 Wochen nach Ende der Studienbehandlung

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Die Ergebnisse des Endpunkts Mortalität sind aufgrund des Studiendesigns der Studie M16-123 (DORA) (einarmig, nicht kontrolliert) als potenziell hoch verzerrt einzustufen. Die Mortalität kann zusätzlich durch den Gesundheitszustand des Patienten zu Therapiebeginn beeinflusst werden. Da der Endpunkt allerdings objektiv bestimmbar ist, sind die Ergebnisse der Studie aussagekräftig. In die Auswertung der Mortalität gehen alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Mortalität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	GT1/4/5/6		GT2/3	
	N	n (%)	N	n (%)
Mortalität				
M16-123 (DORA)	60	0	20	0
Abkürzungen: GT: Genotyp; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis				

Kein Patient verstarb während der Studie.

4.3.2.3.3.2 Anhaltendes virologisches Ansprechen (SVR₁₂) – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-44: Operationalisierung von anhaltendem virologischen Ansprechen (SVR₁₂) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
M16-123 (DORA)	Anteil an Patienten, welche eine SVR ₁₂ erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 15 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende. Sensitivitätsanalyse: Anteil an Patienten, welche eine SVR ₁₂ erreicht haben (nicht quantifizierbare HCV-RNA von unter 15 IU/mL), gemessen 12 Wochen nach Behandlungsende unter Ausschluss der Patienten, die die SVR ₁₂ aus anderen Gründen als virologisches Versagen nicht erreichten (mITT-Population).
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus; IU: Internationale Einheit; mITT: modified Intention-To-Treat; RNA: Ribonukleinsäure; SVR ₁₂ : Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

SVR₁₂ wurde in der Studie M16-123 (DORA) definiert als das Absinken der HCV-RNA-Konzentration unter die Quantifizierbarkeits- bzw. Nachweisgrenze, welche bei 15 IU/mL liegt. Relevanter Zeitpunkt ist 12 Wochen nach Behandlungsende. Die Messung der SVR₁₂ erfolgt nach standardisierten und anerkannten Kriterien. Die primäre Analyse wird auf Basis der ITT-Population (alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben) durchgeführt.

Des Weiteren war zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse eine Sensitivitätsanalyse zum Endpunkt SVR₁₂ geplant, in der Patienten, die die SVR₁₂ aus anderen Gründen als virologisches Versagen nicht erreichten, von der Analyse ausgeschlossen worden sind (mITT-Population). Da von allen Patienten zur Nachbeobachtungswoche 12 Messungen zur SVR vorlagen, mussten keine fehlenden Werte imputiert werden.

Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine nicht kontrollierte, einarmige Studie handelt, sind die Ergebnisse zwar generell als potenziell hoch verzerrt einzustufen, allerdings ist die SVR₁₂-Rate ein objektiv messbarer Endpunkt und somit valide.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-45: Ergebnisse zur SVR₁₂ aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Analysezeit	GT1/4/5/6		GT2/3	
	N	n (%)	N	n (%)
SVR₁₂				
ITT	60	59 (98,3)	20	18 (90,0)
mITT	59	59 (100,0)	19	18 (94,7)
Abkürzungen: GT: Genotyp; ITT: Intention-To-Treat; mITT: modified Intention-To-Treat; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SVR ₁₂ : Anhaltendes virologisches Ansprechen 12 Wochen nach Therapieende				

Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion erreichten 98,3 % der Patienten die SVR₁₂, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion waren es 90,0 %.

In der Sensitivitätsanalyse mittels mITT waren es alle 59 Patienten (100 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 94,7 % der Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

4.3.2.3.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des PedsQL – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-46: Operationalisierung von gesundheitsbezogener Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
M16-123 (DORA)	<p>Der PedsQL ist ein PRO-Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von sowohl gesunden Kindern und Jugendlichen als auch pädiatrischen Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen mit insgesamt 23 Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Körperliche Funktionsfähigkeit • Emotionale Funktionsfähigkeit • Soziale Funktionsfähigkeit • Schulische Funktionsfähigkeit <p>Es werden der Gesamtscore (alle 23 Fragen), zwei Summenskalen-Scores, darunter eine Summenskala der körperlichen Gesundheit (8 Fragen) und eine Summenskala der psychosozialen Gesundheit (15 Fragen) sowie die Ergebnisse der Einzelskalen (zur emotionalen, sozialen und schulischen Funktionsfähigkeit mit jeweils 5 Fragen) berichtet. Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem), welche dann durch lineare Transformation in eine Skala von 0–100 umgewandelt wird (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), so dass ein höherer Score eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Falls mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet werden, wird der jeweilige Score nicht berechnet. Ansonsten wird der jeweilige Score über die Anzahl an beantworteten Fragen gemittelt.</p> <p>Der Fragebogen wurde zu Studienbeginn sowie zu Behandlungsende (zu Woche 8 bzw. Woche 12 oder Woche 16 je nach Behandlungsdauer) und 12 Wochen nach der Behandlung ausgefüllt. Der Fragebogen wurde stets vor jeglicher anderer Messung oder Untersuchung von den Kindern bzw. Eltern ausgefüllt.</p> <p>Die Darstellung erfolgt anhand der mittleren Veränderung gegenüber dem Ausgangswert im Gesamtscore sowie der beiden Summenskalen-Scores und der oben erwähnten multidimensionalen Skalen, getrennt nach Self-Reporter und Proxy-Reporter.</p>
Abkürzungen: PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PRO: Patient-Reported Outcome	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Der PedsQL ist ein PRO-Instrument zur Erfassung der Lebensqualität von sowohl gesunden Kindern und Jugendlichen als auch pädiatrischen Patienten mit akuten oder chronischen Erkrankungen. Er besteht aus vier multidimensionalen Skalen (physikalische, emotionale, soziale und schulische Funktion) mit insgesamt 23 Fragen. Des Weiteren umfasst der Fragebogen drei zusammenfassende Skalen (Gesamtscore, Gesamtscore – körperliche Gesundheit, Gesamtscore – psychosoziale Gesundheit). Die Bewertung einzelner Fragen erfolgt auf einer Skala von 0 (nie ein Problem) bis 4 (fast immer ein Problem), welche dann durch lineare Transformation in eine Skala von 0–100 umgewandelt wird (0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0), so dass ein höherer Score eine höhere gesundheitsbezogene Lebensqualität darstellt. Falls mehr als 50 % der Fragen nicht beantwortet werden, wird der jeweilige Score nicht berechnet. Ansonsten wird der jeweilige Score über die Anzahl an

beantworteten Fragen gemittelt. Die Analyse wird auf Basis der ITT-Population ohne Ersetzung fehlender Daten durchgeführt.

Der PedsQL-Fragebogen umfasst zwei Formate, so dass er durch die Kinder selbst oder durch ihre Eltern bzw. Erziehungsberechtigten (Proxy) beantwortet werden kann. Die in den beiden Formaten enthaltenen Fragen sind sinngemäß identisch und unterscheiden sich nur durch ihre Formulierung in der ersten oder in der dritten Person [11]. Die Ergebnisse werden hierbei getrennt nach Self-Reporter und Proxy-Reporter sowie zusammengefasst für beide Kategorien dargestellt. Dabei werden Veränderungen im Vergleich zu Baseline für Self- beziehungsweise Proxy-Reporter basierend auf den Self- beziehungsweise Proxy-Reportern zum Beobachtungszeitpunkt dargestellt, unabhängig davon, von wem der Fragebogen zu Baseline beantwortet wurde.

Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt, sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen. Eine Beeinflussung der Ergebnisse der Summen- und Einzelskalen ist durch die Art der Erhebung (Selbst- vs. Proxy-Einschätzung) denkbar, wird aber als gering eingeschätzt.

Die Rücklaufquote des Fragebogens war in beiden Subpopulationen von Baseline bis zum Erreichen des Behandlungsendes und der Nachbeobachtungswoche 12 hoch und lag zwischen 80 % und 90 %, sodass die Daten vollumfänglich aussagekräftig sind.

Im Folgenden wird der Gesamtscore für die gemeinsame Betrachtung der Self-Reporter und Proxy-Reporter dargestellt. Die Darstellung getrennt nach Self-Reporter und Proxy-Reporter, sowie für die vier multidimensionalen Skalen erfolgt in Anhang 4-G.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Gesamtscore des PedsQL aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Zeitpunkt	GT1/4/5/6				GT2/3			
	N	Baseline MW ^a	Wert MW	Ver- änderung MW (SD)	N	Baseline MW ^a	Wert MW	Ver- änderung MW (SD)
Overall								
Baseline	59	-	75,30	-	20	-	87,40	-
Ver- änderung bis EOT	48	75,78	75,31	-0,47 (28,479)	17	87,91	90,73	2,82 (7,497)

Endpunkt Zeitpunkt	GT1/4/5/6				GT2/3			
	N	Baseline MW ^a	Wert MW	Ver- änderung MW (SD)	N	Baseline MW ^a	Wert MW	Ver- änderung MW (SD)
Ver- änderung bis Ende Nachbeob- achtung	53	76,38	75,26	-1,12 (23,249)	17	88,13	79,47	-8,66 (22,657)

Abkürzungen: EOT: Behandlungsende (end of treatment); GT: Genotyp; MW: Mittelwert; N: Anzahl der Patienten in der Analyse; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; SD: Standardabweichung

a: In dieser Spalte werden die Baseline Daten für die Patienten ausgewiesen, die über Daten zum jeweiligen Nachverfolgungszeitpunkt verfügten. Die Berechnung erfolgte unabhängig davon, ob die Beantwortung des Fragebogens durch den Patienten selbst oder durch einen Vertreter erfolgte.

Bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion sank der Gesamtscore um 0,47 Punkte im Mittel bis zum Behandlungsende ab, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion betrug der Anstieg 2,82 Punkte im Mittel (Tabelle 4-47). Ein Anstieg des PedsQL-Scores vom Ausgangswert zeigt eine Verbesserung der Lebensqualität an. Bis Ende der Nachbeobachtung sank der Gesamtscore bei Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion um 1,12 Punkte, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion um 8,66 Punkte.

4.3.2.3.3.4 Unerwünschte Ereignisse – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-48: Operationalisierung von unerwünschten Ereignissen – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
M16-123 (DORA)	Die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE wurde während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung betrachtet. Folgende Ereignisse sind hierbei von Interesse: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate UE • SUE • UE vom Grad ≥ 3 • Therapieabbrüche aufgrund UE • UE von speziellem Interesse: <ul style="list-style-type: none"> ○ Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen ○ HCC <p>Häufige UE: alle UE auf PT-Ebene, die bei mindestens 10 % der Patienten in mindestens einer der beiden Teilpopulationen aufgetreten sind</p>

Abkürzungen: HCC: Hepatozelluläres Karzinom; PT: Preferred Term; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

In der Studie M16-123 (DORA) wurde die Anzahl bzw. der Anteil der Patienten mit mindestens einem UE während der Behandlung mit der Studienmedikation bis 30 Tage nach Ende der Studienbehandlung betrachtet. UE wurden bei allen Patienten erhoben, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

Da es sich bei der Studie M16-123 (DORA) um eine einarmige, nicht kontrollierte Studie handelt, sind die Ergebnisse generell als hoch verzerrt einzustufen. UE können zusätzlich durch den Gesundheitszustand des Patienten zu Therapiebeginn beeinflusst werden. Da der Endpunkt allerdings objektiv durch standardisierte Operationalisierungen gemäß GCP, insbesondere hinsichtlich objektiver Kriterien bei der Bestimmung von SUE, bestimmbar ist, sind die Ergebnisse der Studie aussagekräftig.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt Studie	GT1/4/5/6		GT2/3	
	N	n (%)	N	n (%)
Unerwünschte Ereignisse				
Gesamtrate UE	60	43 (71,7)	20	14 (70,0)
DAA-bezogene UE	60	18 (30,0)	20	5 (25,0)
Therapieabbrüche aufgrund UE	60	1 (1,7)	20	0
UE vom Grad ≥ 3	60	1 (1,7) ^a	20	0
SUE	60	0	20	0
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse				
Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen	60	0	20	0
HCC	60	0	20	0

Endpunkt Studie	GT1/4/5/6		GT2/3	
	N	n (%)	N	n (%)
Abkürzungen: DAA: Direkt antiviral wirksame Substanz; GT: Genotyp; HCC: Hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis				
a: Bei dem Ereignis handelt sich um das PT erythematöser Hautausschlag vom Grad 3				

Bei insgesamt 43 Patienten (71,7 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und 14 Patienten (70,0 %) mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion trat mindestens ein UE auf. Der Anteil an DAA-bezogenen UE (nach Einschätzung des Prüfarztes) lag bei 30,0 %, bzw. 25,0 % (Tabelle 4-49).

Ein Patient mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion brach die Therapie aufgrund eines UE ab, bei Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion brach kein Patient die Therapie ab.

Lediglich bei einem Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion trat ein UE vom Grad 3 auf.

Ein SUE trat bei keinem der Patienten auf, sowohl bei den Patienten mit Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion als auch bei den Patienten mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion.

Hepatische Dekompensation/hepatisches Versagen sowie HCC traten ebenfalls bei keinem der Patienten auf.

Tabelle 4-50: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse nach MedDRA aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

PT	GT1/4/5/6		GT2/3	
	N	n (%)	N	n (%)
PT in ≥ 10 % Patienten in mindestens einer der Teilpopulationen				
Erbrechen	60	8 (13,3)	20	3 (15,0)
Kopfschmerzen	60	8 (13,3)	20	3 (15,0)
Diarrhö	60	4 (6,7)	20	4 (20,0)
Ermüdung	60	7 (11,7)	20	0
Husten	60	5 (8,3)	20	2 (10,0)
Schmerzen Oberbauch	60	2 (3,3)	20	3 (15,0)
Dyspnoe	60	1 (1,7)	20	2 (10,0)
Befall durch Läuse	60	0	20	2 (10,0)

PT	GT1/4/5/6		GT2/3	
	N	n (%)	N	n (%)
Abkürzungen: GT: Genotyp; N: Anzahl Patienten in der Analyse; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; PT: Preferred Term				

Als häufigste UEs wurden Erbrechen und Kopfschmerzen berichtet, diese traten bei je 8 Patienten (13,3 %) mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und bei je 3 Patienten (15,0 %) mit HCV-Genotyp-2- oder 3-Infektion auf (Tabelle 4-50). Weitere häufige UE waren Diarrhö (6,7 % bzw. 20,0 %), Ermüdung (11,7 % bzw. 0 %), Husten (8,3 % bzw. 10,0 %), Schmerzen im Oberbauch (3,3 % bzw. 15,0 %), Dyspnoe (1,7 % bzw. 10,0 %) und Befall durch Läuse (0 % bzw. 10,0 %).

4.3.2.3.3.5 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Zur Nutzenbewertung von G/P in diesem Anwendungsgebiet wurde eine nicht randomisierte, nicht vergleichende Studie identifiziert. Eine Differenzierung zwischen potenziellen Effektmodifikationen und Effekten durch prognostische Faktoren oder aufgrund unterschiedlicher Basisrisiken ist in diesem Fall nicht möglich; es kann kein Interaktionstest durchgeführt werden. Daher wird auf eine Darstellung von Subgruppen verzichtet.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine relevanten Studien zur Nutzenbewertung von G/P vor. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie M16-123 (DORA) werden aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und ihrer klinischen Relevanz für die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten dargestellt.

Tabelle 4-51: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Titel	Datenquelle
M16-123 (DORA)	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (DORA)	<ul style="list-style-type: none"> • Studienbericht [63] • Zusatzanalysen [64]

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

In der pädiatrischen Zulassungsstudie M16-123 (DORA) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit der Wirkstoffkombination G/P bei Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit chronischer HCV-Infektion untersucht. Bei der Studie M16-123 (DORA) handelt es sich um eine einarmige, offene Studie, die unabhängig von ihrer methodisch fehlenden Nutzenbewertungsrelevanz ein günstiges Wirksamkeits- und Sicherheitsprofil von G/P in einer klinisch relevanten Teilpopulation zeigt. Es liegen keine Ergebnisse zur Wirksamkeit, Sicherheit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität aus RCT gegenüber der ZVT vor. Die Studie M16-123 (DORA) wird im vorliegenden Dossier aufgrund ihrer Relevanz präsentiert, da sie jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen wird, wird auf die Bewertung der Aussagekraft der Nachweise verzichtet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Aufgrund der bislang wenigen zugelassenen, teils auf Grund der erforderlichen Zugabe von Ribavirin in geringerem Maße verträglichen Therapieoptionen für die pädiatrische Population im Alter ab 3 Jahren, ist der therapeutische Bedarf für diese spezielle Population besonders hoch.

Für die Population der Kinder (ab 3 Jahren) mit chronischer HCV-Infektion war bis 2020 nur die nebenwirkungsträchtige, suboptimal wirksame Therapie aus peg-IFN+RBV zugelassen [65]. Inzwischen stehen für diese Population drei zugelassene, IFN-freie Therapieoptionen zur Verfügung: LDV/SOF±RBV (in den Genotypen 1, 3, 4, 5 oder 6), SOF+RBV (in den Genotypen 2 oder 3) und SOF/VEL (6 bis < 12 Jahre, ≥ 17 kg). Allerdings stellt davon lediglich SOF/VEL eine pangentypische DAA-Therapie dar [6, 8, 9].

Aus den Fachinformationen zu LDV/SOF, SOF+RBV und SOF/VEL geht hervor, dass bei Kindern ab 3 bis < 6 Jahren derzeit kein IFN-freies DAA Regime existiert, welches innerhalb der Zulassung gänzlich frei von RBV empfohlen wird [8]. Eine Therapie mit RBV geht mit zahlreichen Nebenwirkungen einher [66], welche die Verträglichkeit der Therapie, aber auch die Anwendbarkeit der Therapien bei bestimmten Patientengruppen (entsprechend der Warnhinweise und Gegenanzeigen von RBV) beeinträchtigen.

G/P ist eine pangentypische, IFN- und RBV-freie Therapie für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1–6. Die neue Therapieoption mit G/P deckt sich mit den Empfehlungen der aktuell gültigen Leitlinien, welche den Einsatz einer RBV-freien Therapie der chronischen Hepatitis C bevorzugen [13, 65, 67, 68].

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung liegen keine relevanten Studien zur Nutzenbewertung von G/P vor. Aus Gründen der Vollständigkeit, Transparenz und vor allem auch aufgrund der klinischen Relevanz für die Teilpopulation der pädiatrischen Patienten werden die Ergebnisse der einarmigen, offenen und multizentrischen Zulassungsstudie M16-123 (DORA) dargestellt. Die Studie weist sehr hohe Heilungsraten bei guter Verträglichkeit auf. Die Lebensqualität der Patienten mit HCV-Genotyp-1-, 4-, 5- oder 6-Infektion und HCV-Genotyp-2- und 3-Infektion, gemessen anhand der Änderung der Scorewerte des PedsQL zwischen Baseline und Ende der Behandlung bzw. Ende der Nachbeobachtungszeit, blieb weitgehend konstant. Dieses Ergebnis zeigt somit, dass Patienten mit G/P-Therapie in ihrer Lebensqualität nicht beeinträchtigt sind.

In der Gesamtschau bietet die Therapie mit G/P die im Folgenden zusammengefassten Vorteile und adressiert den bislang bestehenden therapeutischen Bedarf für pädiatrische Patienten:

- Eine pangentypische DAA-Therapie mit IFN- und RBV-Freiheit in allen Patienten ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose und unabhängig vom HCV-Genotyp
- Sehr hohe Heilungsraten über alle Genotypen, unabhängig vom Vorbehandlungsstatus
- Kurze Behandlungsdauer von 8 Wochen bei der Mehrheit der Patienten (therapienaive Patienten mit Genotyp-1-6-Infektion ohne Zirrhose/mit kompensierter Zirrhose, vorbehandelte¹⁸ Patienten mit Genotyp-1-, 2-, 4-, 5- oder 6-Infektion ohne Zirrhose)
- Gute Verträglichkeit der Behandlung
- Sehr hohe Heilungsraten bei schwer behandelbaren Patientengruppen – Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz einschließlich Dialysepatienten oder mit Genotyp-3-Infektionen
- Optimierter und interaktionsarmer Therapieansatz mit einmal täglicher Einnahme in einer kindgerechten oralen Darreichungsform als Granulat

G/P bietet demnach pädiatrischen Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit HCV-Infektion unabhängig vom HCV-Genotyp eine neue, hochwirksame, IFN- und RBV-freie Therapieoption bei guter Verträglichkeit. Die kürzere Behandlungsdauer von 8 Wochen stellt einen erheblichen patientenrelevanten Vorteil für diese Patientengruppe dar. Für Kinder mit chronischer Hepatitis C stellt G/P daher eine relevante, neue Therapieoption dar.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

¹⁸ Mögliche Arten der Vorbehandlung umfassen: peg-IFN/RBV±SOF oder SOF+RBV

Tabelle 4-52: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg mit chronischer HCV-Infektion	Kein Zusatznutzen belegbar.
Abkürzungen: HCV: Hepatitis-C-Virus	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Für pädiatrische Patienten ab einem Alter von 3 Jahren und einem Körpergewicht von 12 bis < 45 kg liegen keine vergleichenden Studien zu G/P vor. Daher wird die zu dieser Population vorliegende Zulassungsstudie M16-123 (DORA) dargestellt, jedoch nicht zur Zusatznutzenableitung herangezogen.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁹, Molenberghs 2010²⁰). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006²¹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²²) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁹ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

²⁰ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

²¹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

²² Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

- [1] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten. Stand: Juni 2021.
- [2] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Fachinformation Maviret® 50 mg/20 mg überzogenes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2021.
- [3] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2020-B-032. Glecaprevir/Pibrentasvir. 2020.
- [4] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Harvoni® Filmtabletten. Stand: Juli 2020.
- [5] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) Sovaldi® Filmtabletten. Stand: Juni 2020.
- [6] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Epclusa® Filmtabletten. Stand: März 2021.
- [7] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-019. 2021.
- [8] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Harvoni® befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juli 2020.
- [9] Gilead Sciences Ireland UC. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels). Sovaldi® befilmtes Granulat im Beutel. Stand: Juni 2020.
- [10] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden Version 6.0 vom 05.11.2020. Verfügbar unter: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [11] Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr.* 2003;3(6):329-41. Epub 2003/11/18.
- [12] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Stand: 20. April 2021. 2008. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-2474/VerfO_2020-10-15_iK-2021-04-20.pdf. [Zugriff am: 03.05.2021]
- [13] Sarrazin C, Zimmermann T, Berg T, Hinrichsen H, Mauss S, Wedemeyer H, et al. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion. AWMF-

- Register-Nr.: 021/012. Z Gastroenterol. 2020;58(11):1110-31. Epub 2020/11/17. Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion.
- [14] Heim MH. Innate immunity and HCV. J Hepatol. 2013;58(3):564-74. Epub 2012/10/16.
- [15] European Association for the Study of the Liver. EASL recommendations on treatment of hepatitis C: Final update of the series. J Hepatol. 2020. Epub 2020/09/22.
- [16] European Medicines Agency (EMA). Guideline on the clinical evaluation of direct acting antivirals for the treatment of chronic hepatitis. Draft. 2016. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/draft-guideline-clinical-evaluation-direct-acting-antivirals-treatment-chronic-hepatitis_en.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [17] Food and Drug Administration (FDA). Chronic Hepatitis C Virus Infection: Developing Direct-Acting Antiviral Drugs for Treatment Guidance for Industry. 2017. Verfügbar unter: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm225333.pdf>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [18] Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011;9(6):509-16.e1. Epub 2011/03/15.
- [19] Morgan RL, Baack B, Smith BD, Yartel A, Pitasi M, Falck-Ytter Y. Eradication of hepatitis C virus infection and the development of hepatocellular carcinoma: a meta-analysis of observational studies. Ann Intern Med. 2013;158(5 Pt 1):329-37. Epub 2013/03/06.
- [20] van der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. JAMA. 2012;308(24):2584-93. Epub 2012/12/27.
- [21] Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. Ann Intern Med. 2007;147(10):677-84. Epub 2007/11/21.
- [22] Morgan TR, Ghany MG, Kim HY, Snow KK, Shiffman ML, De Santo JL, et al. Outcome of sustained virological responders with histologically advanced chronic hepatitis C. Hepatology. 2010;52(3):833-44. Epub 2010/06/22.
- [23] Singal AG, Volk ML, Jensen D, Di Bisceglie AM, Schoenfeld PS. A sustained viral response is associated with reduced liver-related morbidity and mortality in patients with hepatitis C virus. Clin Gastroenterol Hepatol. 2010;8(3):280-8, 8.e1. Epub 2009/12/02.
- [24] Innes HA, Hutchinson SJ, Allen S, Bhattacharyya D, Bramley P, Delahooke TE, et al. Excess liver-related morbidity of chronic hepatitis C patients, who achieve a sustained viral response, and are discharged from care. Hepatology. 2011;54(5):1547-58. Epub 2011/11/03.
- [25] McCombs J, Matsuda T, Tonnu-Mihara I, Saab S, Hines P, L'Italien G, et al. The risk of long-term morbidity and mortality in patients with chronic hepatitis C: results from an analysis of data from a Department of Veterans Affairs Clinical Registry. JAMA Intern Med. 2014;174(2):204-12. Epub 2013/11/07.
- [26] Dieperink E, Pocha C, Thuras P, Knott A, Colton S, Ho SB. All-cause mortality and liver-related outcomes following successful antiviral treatment for chronic hepatitis C. Dig Dis Sci. 2014;59(4):872-80. Epub 2014/02/18.

- [27] Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):889-900. Epub 2011/03/24.
- [28] Wiese M, Fischer J, Lobermann M, Gobel U, Grungreiff K, Guthoff W, et al. Evaluation of liver disease progression in the German hepatitis C virus (1b)-contaminated anti-D cohort at 35 years after infection. *Hepatology.* 2014;59(1):49-57. Epub 2013/08/10.
- [29] Maruoka D, Imazeki F, Arai M, Kanda T, Fujiwara K, Yokosuka O. Long-term cohort study of chronic hepatitis C according to interferon efficacy. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(2):291-9. Epub 2011/07/29.
- [30] Robert Koch-Institut (RKI). GBE-Themenheft. Hepatitis C. 2016. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/hepatitis_c.pdf?_blob=publicationFile. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [31] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Telaprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1909/2012-03-29_AM-RL-XII_Telaprevir_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [32] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Boceprevir. 2012. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-1888/2012-03-01_AM-RL-XII_Boceprevir_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [33] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Sofosbuvir. 2014. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2899/2014-07-17_AM-RL-XII_Sofosbuvir_2014-02-01-D-091_TrG.pdf? [Zugriff am: 23.04.2021]
- [34] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dasabuvir. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3277/2015-07-16_AM-RL-XII_Dasabuvir_2015-02-01-D-152_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [35] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ledipasvir/Sofosbuvir. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3225/2015-05-21_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir_2014-12-01-D-143_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [36] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) -

- Sofosbuvir/Velpatasvir. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4143/2017-01-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir_2016-07-15-D-247_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [37] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4913/2018-04-05_AM-RL-XII_Sofosbuvir-nAWG_D-312_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [38] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4806/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [39] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4805/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [40] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Elbasvir/Grazoprevir. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4429/2017-06-15_AM-RL-XII_Elbasvir-Grazoprevir_D-268_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [41] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Daclatasvir. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3120/2015-02-19_AM-RL-XII_Daclatasvir_2014-09-01-D-129_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [42] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Glecaprevir/Pibrentasvir. 2018. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4791/2018-02-01_AM-RL-XII_Glecaprevir-Pibrentasvir_D-301_TrG.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [43] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir. 2015. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4429/2017-06-15_AM-RL-XII_Elbasvir-Grazoprevir_D-268_TrG.pdf

- [ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3278/2015-07-16_AM-RL-XII_Ombitasvir-Kombi_2015-02-01-D-153_TrG.pdf). [Zugriff am: 23.04.2021]
- [44] Gilead Sciences GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ledipasvir/Sofosbuvir (Harvoni®). 2014. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/150/>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [45] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Glecaprevir/Pibrentasvir. 2017. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/303/>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [46] AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (Viekirax®). 2015. Verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/160/>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [47] Martin LM, Sheridan MJ, Younossi ZM. The impact of liver disease on health-related quality of life: a review of the literature. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(1):79-83. Epub 2002/02/05.
- [48] Younossi Z, Kallman J, Kincaid J. The effects of HCV infection and management on health-related quality of life. *Hepatology*. 2007;45(3):806-16. Epub 2007/02/28.
- [49] Schaefer M, Capuron L, Friebe A, Diez-Quevedo C, Robaey G, Neri S, et al. Hepatitis C infection, antiviral treatment and mental health: a European expert consensus statement. *J Hepatol*. 2012;57(6):1379-90. Epub 2012/08/11.
- [50] Younossi ZM, Stepanova M, Schwarz KB, Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, et al. Quality of life in adolescents with hepatitis C treated with sofosbuvir and ribavirin. *J Viral Hepat*. 2018;25(4):354-62. Epub 2017/12/02.
- [51] Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care*. 1999;37(2):126-39. Epub 1999/02/19.
- [52] Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. 2001;39(8):800-12. Epub 2001/07/27.
- [53] Connelly M, Rapoff MA. Assessing health-related quality of life in children with recurrent headache: reliability and validity of the PedsQLTM 4.0 in a pediatric headache sample. *J Pediatr Psychol*. 2006;31(7):698-702. Epub 2005/08/19.
- [54] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Cerliponase alfa. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1979/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Cerliponase-Alfa_D-298.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [55] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Cerliponase alfa. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3168/2017-12-21_AM-RL-XII_Cerliponase-alfa_D-298_BAnz.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [56] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO Wirkstoff: Sebelipase alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1172/2015-12-22_Nutzenbewertung-G-BA_Sebelipase%20alfa.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]

- [57] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Nusinersen. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-298/2019-05-16_Geltende-Fassung_Nusinersen_D-294.pdf. [Zugriff am: Cerliponase alfa]
- [58] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 10 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Nusinersen. 2017. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1992/2017-07-01_Nutzenbewertung-G-BA_Nusinersen_D-294.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [59] Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Sebelipase alfa. 2016. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2528/2016-03-17_AM-RL-XII_Sebelipase-alfa_D-187_BAnz.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [60] European Medicines Agency (EMA). Guideline for Good Clinical Practice - Note for Guidance on Good Clinical Practice (CPMP/ICH/135/95). 2016. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002874.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [61] European Medicines Agency (EMA). Opinion of the Paediatric Committee on the acceptance of a modification of an agreed Paediatric Investigation Plan. EMEA-001832-PIP01-15-M02. 2019.
- [62] European Medicines Agency (EMA). Direkt wirkende antivirale Wirkstoffe zur Behandlung von Hepatitis C: Die EMA bestätigt die Empfehlung zum Hepatitis-B-Screening. 2017 [23.04.2021]; Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/documents/referral/direct-acting-antivirals-hepatitis-c-article-20-procedure-direct-acting-antivirals-hepatitis-c-ema_de.pdf.
- [63] AbbVie Inc. An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1 – 6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection (DORA). Clinical Study Report R&D/20/0360. All Part 1 and Part 2 PTW12 Primary Data. 2020.
- [64] AbbVie Inc. Zusatzauswertungen M16-123 (DORA): GT1/4/5/6 und GT2/3 2020.
- [65] World Health Organization. Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection. 2018. Verfügbar unter: <http://www.who.int/hepatitis/publications/hepatitis-c-guidelines-2018/en/>. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [66] Krishnan SM, Dixit NM. Ribavirin-induced anemia in hepatitis C virus patients undergoing combination therapy. PLoS Comput Biol. 2011;7(2):e1001072. Epub 2011/02/10.
- [67] AASLD-IDSAs. HCV Guidance: Recommendation for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2020. Verfügbar unter: https://www.hcvguidelines.org/sites/default/files/full-guidance-pdf/AASLD-IDSAs_HCVGuidance_August_27_2020.pdf. [Zugriff am: 23.04.2021]
- [68] Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology

- Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018;66(3):505-15. Epub 2017/12/30.
- [69] Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc.* 2006;94(4):451-5. Epub 2006/11/04.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²³] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²³ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Embase
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08. April 2021
Zeitsegment	Embase Classic+Embase 1947 to 2021 April 07
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [69] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp chronic hepatitis/	52799
2	exp hepatitis C/	122283
3	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	235853
4	1 or 2 or 3	235853
5	(ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp.	1216
6	(ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp.	1209
7	5 and 6	1170
8	4 and 7	1138
9	(random* or double-blind*).tw. or placebo*.mp.	1948929
10	8 and 9	88

Datenbankname	Medline
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08. April 2021
Zeitsegment	Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations, Ovid MEDLINE(R) Daily and Ovid MEDLINE(R) 1946 to April 07, 2021
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [69] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	65558
2	exp Hepatitis C, Chronic/	25073
3	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	131314
4	1 or 2 or 3	131314
5	(ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp.	317
6	(ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp.	313
7	5 and 6	300
8	4 and 7	288
9	randomized controlled trial.pt.	526461
10	(randomized or placebo).mp.	956215
11	9 or 10	956215
12	8 and 11	25

Datenbankname	Cochrane
Suchoberfläche	Ovid
Datum der Suche	08. April 2021
Zeitsegment	EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials <March 2021>
Suchfilter	Kein Filter

#	Suchbegriff	Ergebnis
1	exp Hepatitis C/	3357
2	exp Hepatitis C, Chronic/	1982
3	(Hepatitis C or C Hepatitis or HCV or cHC* or chronic Hepatitis).mp.	15307
4	1 or 2 or 3	15307
5	(ABT-493 or ABT493 or glecaprevir).mp.	99
6	(ABT-530 or ABT530 or pibrentasvir).mp.	98
7	5 and 6	97
8	4 and 7	97

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	ClinicalTrials.gov
Internetadresse	http://clinicaltrials.gov/ct2/home
Datum der Suche	07. April 2021
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, chronic OR chronic Hepatitis OR chronic HC OR cHC OR HCV [Conditions] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir [Interventions] AND ALL studies [Study Type]/[Study Results]/[Recruitment]
Treffer	64

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	07. April 2021
Suchstrategie	(ABT493 OR ABT-493 OR "ABT 493" OR Glecaprevir) AND (ABT530 OR ABT-530 OR "ABT 530" OR Pibrentasvir)
Treffer	23

Studienregister	WHO-ICTRP
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/AdvSearch.aspx
Datum der Suche	07. April 2021
Suchstrategie	Hepatitis C OR C Hepatitis OR Hepatitis C, Chronic OR chronic HC OR cHC OR HCV [Condition] AND ABT493 OR ABT-493 OR ABT 493 OR Glecaprevir OR ABT530 OR ABT-530 OR ABT 530 OR Pibrentasvir [Intervention] [Recruitment Status is] ALL
Treffer	64

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträge auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Register	Trefferzahl Anhang 4-B1	Ausgeschlossene Registereinträge Anhang 4-D1	Eingeschlossene Registereinträge Tabelle 4-8
ClinicalTrials	64	64	0
EU-CTR	23	23	0
WHO ICTRP	64	64	0
Summe	$\Sigma = 151$	$\Sigma = 151$	$\Sigma = 0$
Abkürzungen: EU-CTR: European Union Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization			

Tabelle 4-53 (Anhang): Liste der ausgeschlossenen Studien in der Studienregistersuche (RCT)

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
Clinical Trials			
(1)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01995071	A1 Falsche Population
(2)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Co-administered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02068222	A1 Falsche Population
(3)	NCT02243280	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243280	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
(4)	NCT02243293	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without RBV in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02243293	A1 Falsche Population
(5)	NCT02296905	Pharmacokinetics and Safety of ABT-493 and/or ABT-530 in Subjects With Normal and Impaired Hepatic Function. ClinicalTrials.gov. 2015 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02296905	A1 Falsche Population
(6)	NCT02441283	A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02441283	A1 Falsche Population
(7)	NCT02446717	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02446717	A1 Falsche Population
(8)	NCT02604017	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Subjects With Genotype 1 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02604017	A1 Falsche Population
(9)	NCT02634008	Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634008	A1 Falsche Population
(10)	NCT02636595	The Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02636595	A1 Falsche Population
(11)	NCT02640157	A Study Comparing Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Dosed With Daclatasvir in Adults With HCV Genotype 3 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640157	A1 Falsche Population
(12)	NCT02640482	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 2 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02640482	A1 Falsche Population
(13)	NCT02642432	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02642432	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
(14)	NCT02651194	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally Impaired Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02651194	A1 Falsche Population
(15)	NCT02692703	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus (MAGELLAN-2). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02692703	A1 Falsche Population
(16)	NCT02707952	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02707952	A1 Falsche Population
(17)	NCT02723084	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02723084	A1 Falsche Population
(18)	NCT02738138	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02738138	A1 Falsche Population
(19)	NCT02743897	Transplanting Hepatitis C Kidneys Into Negative Kidney Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02743897	A1 Falsche Population
(20)	NCT02939989	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02939989	A1 Falsche Population
(21)	NCT02966795	A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02966795	A1 Falsche Population
(22)	NCT03067129	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03067129	A5 Falscher Studientyp
(23)	NCT03069365	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03069365	A1 Falsche Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
(24)	NCT03089944	A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03089944	A1 Falsche Population
(25)	NCT03092375	Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03092375	A1 Falsche Population
(26)	NCT03117569	Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03117569	A1 Falsche Population
(27)	NCT03123965	Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03123965	A1 Falsche Population
(28)	NCT03164902	Digimeds to Optimize Adherence in Patients With Hepatitis C and Increased Risk for Nonadherence. ClinicalTrials.gov. 2018 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03164902	A1 Falsche Population
(29)	NCT03212521	Efficacy and Safety of 8-weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve Adults With HCV Genotype 1-6 and Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) ≤ 1 . ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03212521	A1 Falsche Population
(30)	NCT03219216	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03219216	A1 Falsche Population
(31)	NCT03222583	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in Treatment-Naive and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03222583	A1 Falsche Population
(32)	NCT03235349	Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03235349	A1 Falsche Population
(33)	NCT03303599	Study of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir Plus Pibrentasvir in Patients With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum:	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
		07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03303599	
(34)	NCT03341871	Glecaprevir/Pibrentasvir Drug Use Results Survey in Patients Infected With Hepatitis C Virus Genotype 1-6. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03341871	A5 Falscher Studientyp
(35)	NCT03364725	Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study. ClinicalTrials.gov. 2017 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364725	A1 Falsche Population
(36)	NCT03492112	A TESt and Treat Intervention aMong Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe PrOgrams. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03492112	A1 Falsche Population
(37)	NCT03523871	A Study of the Use of Hepatitis C Positive Donors for Hepatitis C Negative Lung Transplant Recipients With Post-transplant Treatment With Mavyret. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03523871	A1 Falsche Population
(38)	NCT03623568	Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623568	A1 Falsche Population
(39)	NCT03627299	Renal Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Nucleic Acid Positive Donors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03627299	A1 Falsche Population
(40)	NCT03702218	Hepatitis C Positive Donor Into Hepatitis C Negative Recipients. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03702218	A1 Falsche Population
(41)	NCT03740230	An Observational Study of Maviret (Glecaprevir/Pibrentasvir) for Korean Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 Patients According to the Standard for Re-examination of New Drugs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03740230	A1 Falsche Population
(42)	NCT03776760	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03776760	A1 Falsche Population
(43)	NCT03781726	Multi-center Study to Transplant Hepatitis-C Infected Kidneys. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03781726	A1 Falsche Population
(44)	NCT03823911	Cardiovascular Disease in HIV and Hepatitis C: Risk Outcomes After Hepatitis C Eradication. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03823911	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
(45)	NCT03855917	Strategic Treatment Reduction in Very Early Liver Disease With 4 Weeks Sofosbuvir Plus Glecaprevir-pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03855917	A1 Falsche Population
(46)	NCT03868163	Real World Evidence of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir Plus Pibrentasvir in Patients With Chronic Hepatitis C in the Russian Federation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03868163	A1 Falsche Population
(47)	NCT03941821	Glecaprevir/Pibrentasvir Real-world Study in China. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03941821	A1 Falsche Population
(48)	NCT03981211	Treatment of HOspitalised Inpatients for Hepatitis C (TOPIC): Therapeutic Intervention Enhancing Care Linkage in People Who Inject Drugs. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03981211	A1 Falsche Population
(49)	NCT04017338	Transplantation Using Hepatitis C Positive Donors, A Safety Trial. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04017338	A2 Falsche Intervention
(50)	NCT04042740	Glecaprevir/Pibrentasvir Fixed-dose Combination Treatment for Acute Hepatitis C Virus Infection. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04042740	A1 Falsche Population
(51)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ClinicalTrials.gov. 2019 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04047680	A1 Falsche Population
(52)	NCT04189627	A Study of the Effectiveness and Clinical Practice Use of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 to 6 in Russian Federation. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04189627	A1 Falsche Population
(53)	NCT04214028	A Study of the Safety, Effectiveness and Clinical Use of Maviret in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Virus. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04214028	A1 Falsche Population
(54)	NCT04235049	Elimination of HCV Through Linkage and In Prison Treatment of Incarcerated Populations (ECLIPSE). ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04235049	A1 Falsche Population
(55)	NCT04352309	Efficacy Study Of Oral Glecaprevir/Pibrentasvir Tablet In Pediatric (12 Years and Older) And Adult Treatment-Naive Participants With Chronic Hepatitis C Genotypes 1 To 6 And Liver Cirrhosis. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04352309	A1 Falsche Population

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
(56)	NCT04366973	A Study Describing the Care Cascade and Effectiveness and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adult Participants With Hepatitis C Virus in French Addiction Centers. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04366973	A1 Falsche Population
(57)	NCT04508907	A Study to Evaluate Preemptive Therapy in Hepatitis C (HCV) Organ Transplant Recipients. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04508907	A1 Falsche Population
(58)	NCT04515797	QUICKly Eradicate Hepatitis C in Patients Undergoing REal Transplant With 4 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir. ClinicalTrials.gov. 2021 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04515797	A1 Falsche Population
(59)	NCT04575896	Kidney Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Hepatitis C Viremic Donors. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04575896	A1 Falsche Population
(60)	NCT04577482	Study of Oral Glecaprevir/Pibrentasvir Tablets in Participants Aged 12 Years or Older With Chronic Hepatitis C to Assess Sustained Virological Response. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04577482	A1 Falsche Population
(61)	NCT04596475	Prevention of Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) From HCV-Viremic Organ Donor. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04596475	A1 Falsche Population
(62)	NCT04614142	Single Patient Protocol for Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant in a Patient at Risk for Loss of Dialysis Access. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04614142	A1 Falsche Population
(63)	NCT04677153	Rapid HCV Treatment Access for Persons Who Use Drugs. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04677153	A1 Falsche Population
(64)	NCT04682509	A Single-center Pilot Study Evaluating a Preemptive Short Course of Glecaprevir/Pibrentasvir in Hepatitis C Positive to Negative Kidney Transplantation. ClinicalTrials.gov. 2020 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04682509	A1 Falsche Population
EU-CTR			
(65)	2014-002925-36	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects with Chronic Hepatitis C V [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002925-36	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
(66)	2014-002927-90	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 with and without RBV in Subjects with Chronic Hepatiti [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002927-90	A1 Falsche Population
(67)	2015-000452-24	A Follow-up Study to Assess Resistance and Durability of Response to AbbVie Direct-Acting Antiviral Agent (DAA) Therapy (ABT-493 and/or ABT-530) in Subjects Who Participated in Phase 2 or 3 Clinic [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000452-24	A1 Falsche Population
(68)	2015-002087-17	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection (ENDURANCE-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002087-17	A1 Falsche Population
(69)	2015-002272-24	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Vi [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002272-24	A1 Falsche Population
(70)	2015-002348-14	A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 2 Infection (ENDURANCE-2). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002348-14	A1 Falsche Population
(71)	2015-002349-80	A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection (ENDURANCE-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002349-80	A1 Falsche Population
(72)	2015-002350-13	A Randomized, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 (or ABT-493/ABT-530) With and Without Ribavirin in Adu [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002350-13	A1 Falsche Population
(73)	2015-002353-35	A Single-Arm, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection (EXPEDITION-4). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021].	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
		Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002353-35	
(74)	2015-003797-32	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis (EXPEDITI [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003797-32	A1 Falsche Population
(75)	2015-005004-28	Stratified Treatment OPTimisation for HCV-1 (STOPHCV-1). EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005004-28	A1 Falsche Population
(76)	2015-005577-20	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus-1 (HIV [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005577-20	A1 Falsche Population
(77)	2015-005616-14	A Single-Arm, Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005616-14	A1 Falsche Population
(78)	2016-002491-26	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experien [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002491-26	A1 Falsche Population
(79)	2016-003192-22	A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection.. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003192-22	A1 Falsche Population
(80)	2016-004102-34	An Open-Label, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects with Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004102-34	A5 Falscher Studientyp
(81)	2016-004182-60	A Multicenter, Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Renally-Impaired Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 – 6 Infection. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004182-60	
(82)	2016-004876-23	A Single Arm, Open Label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 1 – 6 [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004876-23	A1 Falsche Population
(83)	2016-004967-38	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 In [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004967-38	A1 Falsche Population
(84)	2017-000694-37	A phase IIIb, open-label, multicentre, international randomised controlled trial of simplified treatment monitoring for 8 weeks glecaprevir (300mg)/pibrentasvir (120mg) in chronic HCV treatment naï [...]. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000694-37	A1 Falsche Population
(85)	2017-002008-28	A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002008-28	A1 Falsche Population
(86)	2017-005179-21	Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-005179-21	A1 Falsche Population
(87)	2019-003736-22	Bioavailability and Food Effect of Experimental Glecaprevir + Pibrentasvir Pediatric Formulation in Healthy Adult Subjects. EU-CTR. 0000 [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003736-22	A1 Falsche Population
WHO-ICTRP			
(88)	ACTRN12620000794909	An efficacy study of combined oral doses of glecaprevir/pibrentasvir and sofosbuvir for 16 weeks in hepatitis C patients with documented NS5A resistance who did not respond to previous treatment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12620000794909	A2 Falsche Intervention
(89)	EUCTR2015-002087-17-HU	A Randomized, Open-label, Multicenter Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 Infection (Endurance-1). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021].	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
		Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002087-17-HU	
(90)	EUCTR2015-002272-24-DE	A Randomized, Open-Label, Active-Controlled, Multicenter Study to Compare Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 to Sofosbuvir Co-Administered with Daclatasvir in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 3 Infection (ENDURANCE-3). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002272-24-DE	A1 Falsche Population
(91)	EUCTR2015-002348-14-BE	A study to evaluate the safety and effect of the 2 experimental drugs ABT-493/ABT-530 in people with HCV. "Experimental" means that they have not been approved by any regulatory agency for sale to the public. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002348-14-BE	A1 Falsche Population
(92)	EUCTR2015-002349-80-PT	A Single-Arm, Open-Label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 4, 5, or 6 Infection. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002349-80-PT	A1 Falsche Population
(93)	EUCTR2015-002353-35-GB	A Study to evaluate the Effect and Safety of experimental drugs ABT-493/ABT-530 in adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002353-35-GB	A1 Falsche Population
(94)	EUCTR2015-003797-32-DE	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-003797-32-DE	A1 Falsche Population
(95)	EUCTR2015-005616-14-GB	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Post-liver or Post-kidney transplant with Chronic Hepatitis C Virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-005616-14-GB	A1 Falsche Population
(96)	EUCTR2016-002491-26-GB	Open-Label, Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination with Sofosbuvir and Ribavirin in Chronic Hepatitis C (HCV) Infected Subjects Who Have Experienced Virologic Failure in AbbVie HCV Clinical Studies. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002491-26-GB	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
(97)	EUCTR2016-004876-23-DE	A Study to evaluate Glecaprevir/Pibrentasvir in adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 infection, with APRI (a predictor of hepatic fibrosis) = 1, who have never received HCV treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004876-23-DE	A1 Falsche Population
(98)	EUCTR2016-004876-23-GB	A Study to evaluate Glecaprevir/Pibrentasvir in adults with Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 infection, with APRI (a predictor of hepatic fibrosis) = 1, who have never received HCV treatment. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004876-23-GB	A1 Falsche Population
(99)	EUCTR2016-004967-38-GR	A Single Arm, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment Naïve Adults with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1, 2, 4, 5 or 6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-004967-38-GR	A1 Falsche Population
(100)	EUCTR2017-000694-37-FR	A study to evaluate how effective and safe a simplified treatment monitoring strategy is when applied to people with chronic hepatitis C virus infection without liver disease and taking glecaprevir/pibrentasvir for 8 weeks. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-000694-37-FR	A1 Falsche Population
(101)	EUCTR2017-002008-28-SE	A prospective open label study to evaluate treatment of chronic HCV infection with glecaprevir/pibrentasvir in PWID attending a needle exchange program. ICTRP. 2018. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002008-28-SE	A5 Falscher Studientyp
(102)	EUCTR2017-005179-21-DK	Four weeks treatment for chronic hepatitis C in patients under 50 years of age with no significant liver fibrosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-005179-21-DK	A1 Falsche Population
(103)	JPRN-jRCTs031200042	GP-renal trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCTs031200042	A5 Falscher Studientyp
(104)	JPRN-UMIN000022567	To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022567	A1 Falsche Population
(105)	JPRN-UMIN000022569	To calculate the efficacy and safety of ABT-493/ABT-530 for HCV genotype 2 in Japan, Randomised non-blinded multicenter trial. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
		unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000022569	
(106)	JPRN-UMIN000027428	Retrospective cohort study of resistance associated substitutions and clinical course in Glecaprevir(GLE)/Pibrentasvir(PIB) treatment to hepatitis C virus. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000027428	A5 Falscher Studientyp
(107)	JPRN-UMIN000029781	Efficacy and safety of glecaprevir and pibrentasvir in chronic hepatitis C patients with hemodialysis. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000029781	A1 Falsche Population
(108)	JPRN-UMIN000030680	Comprehensive analysis of iron and mineral-bone metabolism after HCV clearance by glecaprevir and pibrentasvir therapy in HCV-infected hemodialysis patients. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000030680	A1 Falsche Population
(109)	JPRN-UMIN000031098	Identification of Biomarkers for Prediction of Hepatocellular Carcinoma after Elimination of Hepatitis C Virus by Antiviral Medicines, mavilet. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031098	A1 Falsche Population
(110)	JPRN-UMIN000031615	Efficacy and safety of Glecaprevir/Pibrentasvir plus Ribavirin in Patients who failed Direct-acting antivirals; DAAs with chronic hepatitis C. ICTRP. 2019. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000031615	A5 Falscher Studientyp
(111)	JPRN-UMIN000032073	Safety and efficacy of Glecaprevir / Pibrentasvir combination therapy for chronic hepatitis C - including hemodialysis patients -. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-UMIN000032073	A5 Falscher Studientyp
(112)	NCT01995071	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of Multiple Doses of ABT-493 and ABT-530 in Adults With Genotype 1 Hepatitis C Virus (HCV). ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT01995071	A1 Falsche Population
(113)	NCT02068222	A Study to Evaluate the Safety and Antiviral Effect of ABT-450/Ritonavir and ABT-530 Coadministered With and Without Ribavirin in Adults With Genotype 3 Hepatitis C (HCV) Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02068222	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgr und
(114)	NCT02243280	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Subjects With HCV Genotype 1, 4, 5, and 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243280	A1 Falsche Population
(115)	NCT02243293	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Co-Administration of ABT-493 and ABT-530 With and Without RBV in Subjects With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotypes 2, 3, 4, 5 or 6 Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02243293	A1 Falsche Population
(116)	NCT02441283	A Study to Assess Resistance and Durability of Response to ABT-493 and/or ABT-530. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02441283	A1 Falsche Population
(117)	NCT02446717	A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of ABT-493 and ABT-530 With and Without Ribavirin in Adults With HCV Who Failed a Prior DAA Containing Therapy. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02446717	A1 Falsche Population
(118)	NCT02634008	Treatment of Recently Acquired Hepatitis C With the 3D Regimen or G/P. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02634008	A1 Falsche Population
(119)	NCT02692703	A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of ABT-493/ABT-530 in Adult Post-Liver or Post-Renal Transplant Recipients With Chronic Hepatitis C Virus (MAGELLAN-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02692703	A1 Falsche Population
(120)	NCT02707952	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02707952	A1 Falsche Population
(121)	NCT02723084	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Japanese Adults With Genotype 2 Chronic Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02723084	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
(122)	NCT02738138	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Experimental Drugs ABT- 493/ABT-530 in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1-6 Infection and Human Immunodeficiency Virus -1 Coinfection (EXPEDITION-2). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02738138	A1 Falsche Population
(123)	NCT02939989	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ABT-493/ABT-530 in Combination With Sofosbuvir and Ribavirin in Participants With Hepatitis C Virus Who Did Not Respond to Treatment in a Previous AbbVie Clinical Study. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02939989	A2 Falsche Intervention
(124)	NCT02966795	A Study of of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 5 or 6 Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02966795	A1 Falsche Population
(125)	NCT03067129	A Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Pediatric Subjects With Genotypes 1-6 Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03067129	A5 Falscher Studientyp
(126)	NCT03069365	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype 1 - 6 Infection and Renal Impairment. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03069365	A1 Falsche Population
(127)	NCT03089944	A Study of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1-6 Infection and Compensated Cirrhosis. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03089944	A1 Falsche Population
(128)	NCT03092375	Multi-Center, Randomized, Open-Label Study of G/P +/- RBV for NS5A + SOF Previously Treated GT1 HCV Subjects. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03092375	A1 Falsche Population
(129)	NCT03117569	Trial of Simplified Treatment Monitoring for 8 Weeks Glecaprevir/Pibrentasvir in Chronic Hepatitis C Patients. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03117569	A1 Falsche Population
(130)	NCT03123965	Expanded Access to Glecaprevir/ Pibrentasvir. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter:	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
		http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03123965	
(131)	NCT03212521	Efficacy and Safety of 8-weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir in Treatment-Naïve Adults With HCV Genotype 1-6 and Aspartate Aminotransferase to Platelet Ratio Index (APRI) =1. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03212521	A1 Falsche Population
(132)	NCT03219216	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir (GLE)/Pibrentasvir (PIB) in Treatment-Naive Adults in Brazil With Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Genotype 1 - 6 Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03219216	A1 Falsche Population
(133)	NCT03222583	A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in Treatment-Naive and Treatment-Experienced, Non-Cirrhotic Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03222583	A1 Falsche Population
(134)	NCT03235349	Efficacy and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir (ABT-493/ABT-530) in Treatment-Naive and Treatment-Experienced Asian Adults With Chronic Hepatitis C Virus Genotype (GT) 1 to GT6 Infection With Compensated Cirrhosis and With or Without Human Immunodeficiency Virus Co-Infection. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03235349	A1 Falsche Population
(135)	NCT03364725	Toward Elimination of Hepatitis C Virus (HCV): A Pilot Study. ICTRP. 2017. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03364725	A1 Falsche Population
(136)	NCT03492112	A TEst and Treat Intervention aMong Current People Who Inject Drugs With HCV Attending Needle and Syringe Programs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03492112	A1 Falsche Population
(137)	NCT03623568	Direct Acting Antiviral Therapy in Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03623568	A1 Falsche Population
(138)	NCT03627299	Renal Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Nucleic Acid Positive Donors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03627299	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
(139)	NCT03776760	Strategies for Hepatitis C Testing and Treatment in Aboriginal Communities That Lead to Elimination. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03776760	A1 Falsche Population
(140)	NCT03781726	Multi-center Study to Transplant Hepatitis-C Infected Kidneys. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03781726	A1 Falsche Population
(141)	NCT03855917	Strategic Treatment Reduction in Very Early Liver Disease With 4 Weeks Sofosbuvir Plus Glecepravir-pibrentasvir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03855917	A1 Falsche Population
(142)	NCT03941821	Glecaprevir/Pibrentasvir Real-world Study in China. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03941821	A1 Falsche Population
(143)	NCT03981211	Treatment of HOsPitalised Inpatients for Hepatitis C (TOPIC): Therapeutic Intervention Enhancing Care Linkage in People Who Inject Drugs. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT03981211	A1 Falsche Population
(144)	NCT04017338	Transplantation Using Hepatitis C Positive Donors, A Safety Trial. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04017338	A1 Falsche Population
(145)	NCT04042740	Glecaprevir/Pibrentasvir Fixed-dose Combination Treatment for Acute Hepatitis C Virus Infection. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04042740	A1 Falsche Population
(146)	NCT04047680	eGFR Evolution in HCV Patients Receiving SOF-based or SOF-free DAAs. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04047680	A1 Falsche Population
(147)	NCT04235049	Elimination of HCV Through Linkage and In Prison Treatment of Incarcerated Populations (ECLIPSE). ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04235049	A1 Falsche Population
(148)	NCT04515797	QUICKly Eradicate Hepatitis C in Patients Undergoing RENal Transplant With 4 Weeks of Glecaprevir/Pibrentasvir. ICTRP. 2021. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04515797	A1 Falsche Population

#	Studiennummer	Studientitel/Zugriffsdatum/URL	Ausschlussgrund
(149)	NCT04575896	Kidney Transplants in Hepatitis C Negative Recipients With Hepatitis C Viremic Donors. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04575896	A1 Falsche Population
(150)	NCT04596475	Prevention of Transmission of Hepatitis C Virus (HCV) From HCV-Viremic Organ Donor. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04596475	A1 Falsche Population
(151)	NCT04614142	Single Patient Protocol for Donor HCV-positive to Recipient HCV-negative Kidney Transplant in a Patient at Risk for Loss of Dialysis Access. ICTRP. 2020. [Zugriffsdatum: 07.04.2021]. Verfügbar unter: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT04614142	A1 Falsche Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-54 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Methoden	
3	Patienten (z. B. Einschlusskriterien, sampling Methode, Rekrutierungsplan)	<p><u>Einschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Männliche oder weibliche (prämenarch und nicht sexuell aktiv, dauerhaft chirurgisch sterilisiert oder mindestens seit einem Jahr eine im Protokoll spezifizierte Verhütungsmethode verwendend) Patienten zwischen ≥ 3 bis < 18 Jahre zum Zeitpunkt des Einschlusses • Positive Anti-HCV-Antikörper und Plasma-HCV-RNA-Viruslast ≥ 1000 IU/mL bei Screening • Chronische HCV-Infektion definiert als positiv für Anti-HCV-Antikörper oder HCV-RNA für mindestens sechs Monate vor Screening • Patienten, die am Pharmakokinetik-Teil teilnehmen, müssen HCV-therapienaiv sein, mit oder ohne kompensierter Zirrrose (Child-Pugh-A), HIV-1-negativ und einen Laborbefund für HCV GT 1–6 beim Screening vorweisen können. • Patienten mit HIV-1-Infektion müssen eine dauerhafte antiretrovirale Therapie (geeignetes Therapieregime wie im Protokoll beschrieben) für mindestens acht Wochen vor Screening erhalten haben. • Das Gewicht der Patienten muss innerhalb der empfohlenen Gewichtsspanne ihres Alters zum Zeitpunkt des Screenings liegen. Patienten, die außerhalb der empfohlenen Gewichtsspanne ihres Alters zum Zeitpunkt des Screenings liegen, konnten in den Sicherheits- und Wirksamkeitsteil der Studie nach Zustimmung des medizinischen Direktors des therapeutischen Gebiets aufgenommen werden. • Für Patienten des Teil 1 der Studie: Bereitschaft zum Schlucken einer Tablette <p><u>Ausschlusskriterien:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Weibliche Patienten, die schwanger sind oder stillen oder die erwägen, während der Studie bis ungefähr 30 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu werden. • Aktueller (bis zu sechs Monate vor Gabe der Studienmedikation) Drogen- oder Alkoholmissbrauch, der nach Meinung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>des Prüfarztes die Beachtung des Protokolls verhindern könnte.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lebererkrankung anderer Ursachen außer der chronischen HCV-Infektion • Aktuelle HBV-Infektion beim Screening-Test; definiert als <ul style="list-style-type: none"> ○ Positives Testergebnis für das Hepatitis-B-Oberflächenantigen ○ HBV-RNA > LLOQ bei Patienten mit isoliertem positivem Anti-Hepatitis-B-Antikörper • Aktuelle oder frühere Child-Pugh-B oder -C-Klassifikation (Child-Pugh-Score ≥ 7) oder klinische Leberdekompensation wie Aszites (nach körperlicher Untersuchung), Varizenblutung oder hepatischer Enzephalopathie • Bestätigtes hepatozelluläres Karzinom • Bedenken des Prüfarztes, dass der Patient aus jeglichem Grund ein ungeeigneter Kandidat ist, um G/P zu erhalten • Vorgeschichte einer schweren, lebensbedrohlichen oder anderer erheblicher Empfindlichkeit gegenüber eines Bindemittels der Studienmedikation <p>Wichtige Gründe für einen Studienabbruch von individuellen Patienten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bestätigter Anstieg der HCV-RNA von Nadir (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen $> 1 \log_{10}$ IU/mL über Nadir) zu jeglichem Zeitpunkt der Behandlung • Bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/mL (definiert als zwei aufeinanderfolgende HCV-RNA-Messungen ≥ 100 IU/mL) nach HCV-RNA $< \text{LLOQ}$ während der Behandlung
4	Intervention	<p><u>3 bis < 6-jährige Patienten:</u></p> <p>Global:</p> <p>Therapienaive HCV-GT1-6-Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-, 4-6-Patienten ohne Zirrhose: G/P 150 mg/60 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive HCV-GT1-6-Patienten mit Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-,</p>

		<p>4–6-Patienten mit Zirrhose: G/P 150 mg/60 mg oral für 12 Wochen</p> <p>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten: G/P 150 mg/60 mg oral für 16 Wochen</p> <p>Japanische Patienten: Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose: G/P 150 mg/60 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose, terapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT3–6-Patienten ohne und mit Zirrhose, SOF-vorbehandelte HCV-GT1–6-Patienten: G/P 150 mg/60 mg oral für 12 Wochen</p> <p><u>6 bis < 9-jährige Patienten:</u></p> <p>Global: Therapienaive HCV-GT1–6-Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-, 4–6-Patienten ohne Zirrhose: G/P 200 mg/80 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive HCV-GT1–6-Patienten mit Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-, 4–6-Patienten mit Zirrhose: G/P 200 mg/80 mg oral für 12 Wochen</p> <p>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten: G/P 200 mg/80 mg oral für 16 Wochen</p> <p>Japanische Patienten: Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose: G/P 200 mg/80 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose, terapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT3–6-Patienten ohne und mit Zirrhose, SOF-vorbehandelte HCV-GT1–6-Patienten: G/P 200 mg/80 mg oral für 12 Wochen</p> <p><u>9 bis < 12-jährige Patienten:</u></p> <p>Global: Therapienaive HCV-GT1–6-Patienten ohne Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-, 4–6-Patienten ohne Zirrhose: G/P 250 mg/100 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive HCV-GT1–6-Patienten mit Zirrhose sowie vorbehandelte HCV-GT1-, 2-, 4–6-Patienten mit Zirrhose: G/P 250 mg/100 mg oral für 12 Wochen</p> <p>Vorbehandelte HCV-GT3-Patienten: G/P 250 mg/100 mg oral für 16 Wochen</p>
--	--	--

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Japanische Patienten:</p> <p>Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose: G/P 250 mg/100 mg oral für 8 Wochen</p> <p>Therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT1-, 2-Patienten ohne Zirrhose, therapienaive und IFN-vorbehandelte HCV-GT3-6-Patienten ohne und mit Zirrhose, SOF-vorbehandelte HCV-GT1-6-Patienten: G/P 250 mg/100 mg oral für 12 Wochen</p>
5	Ziele	<p>Primäre Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung der Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve und Beurteilung der Pharmakokinetik von G/P von pädiatrischen Patienten nach den verschiedenen Dosierungen nach Altersgruppe • Auswertung der Sicherheit und Verträglichkeit von G/P nach Altersgruppe, Zirrhosestatus und über alle Patienten hinweg • Auswertung des Anteils der Patienten mit anhaltendem virologischem Ansprechen für 12 Wochen nach Behandlung (SVR₁₂) in HCV-GT1-6 infizierten, pädiatrischen Patienten
6	Zielkriterien (z. B. Methoden zur Datengewinnung)	<p>Primäres Zielkriterium:</p> <p>Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von G/P geschätzt durch eine nicht kompartimentelle pharmakokinetische Analyse oder eine populationspharmakokinetische Analyse. Für in Japan eingeschlossene Patienten werden die pharmakokinetischen Parameter separat zusammengefasst.</p> <p>Sekundäre Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Maximum der beobachteten Plasmakonzentration (C_{max}) und Plasmaclearance von G/P • Anteil an Patienten mit virologischem Versagen während der Behandlung (definiert als bestätigter Anstieg von > 1 log₁₀ IU/mL über Nadir während der Behandlung, bestätigte HCV-RNA ≥ 100 IU/mL nach HCV-RNA < LLOQ während der Behandlung oder HCV-RNA ≥ LLOQ am Ende der Behandlung nach mindestens 6 Wochen Behandlung) in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit HCV-Relapse (definiert als bestätigte HCV-RNA

		<p>≥ LLOQ zwischen dem Ende der Behandlung und 12 Wochen nach der letzten Dosis der Studienmedikation bei Patienten, die die Behandlung wie geplant mit HCV-RNA < LLOQ am Ende der Behandlung abgeschlossen haben; ohne Patienten mit Reinfektion) in jeder Altersgruppe und gesamt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit Reinfektion in jeder Altersgruppe und gesamt • Beurteilung der Annehmbarkeit des pädiatrischen Präparats in jeder Altersgruppe und gesamt <p>Weitere Zielkriterien:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anteil an Patienten mit HCV-RNA < LLOQ zu jeder Post-Baseline-Visite während der Behandlungsphase • Anteil an Patienten mit SVR₁₂ in jeder Altersgruppe • Anteil an Patienten mit SVR₄ in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit SVR₂₄ in jeder Altersgruppe und gesamt • Anteil an Patienten mit Relapse nach Erreichen der SVR₁₂ in jeder Altersgruppe und gesamt • Veränderung von Baseline bei allen Post-Baseline-Visiten des Fibrotest-Scores und des APRI in jeder Altersgruppe und gesamt <p>PRO:</p> <p>Explorative Analysen bezüglich PROs wurden anhand des PedsQL-Fragebogens durchgeführt.</p> <p>HCV-Resistenz:</p> <p>Resistenzanalysen wurden nach folgenden Kriterien analysiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-Medikamenten Resistenz • HCV Genotyp/Subtyp • HIV-Medikamenten Resistenz <p>Sicherheit:</p> <p>Die sekundären Sicherheitsendpunkte waren die Raten an UEs und klinisch signifikante Laborabnormalitäten. Jeder Patient, der mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hat, wurde in die Sicherheitsanalysen eingeschlossen. Zusätzlich wurden in Teil 2 Patienten, die eine andere Dosis als die final</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>entschiedene Dosis für die Altersklasse des Patienten erhielten, separat zusammengefasst.</p> <p>Pharmakokinetik: Plasmakonzentrationen von G/P wurden zusammengefasst für Patienten in Part 1 und Part 2 nach Altersgruppe und Gesamt. Nicht-kompartimentelle Pharmakokinetik-Analysen oder Populations-Pharmakokinetik-Analysen sollten durchgeführt werden, um potentielle G/P Dosis-Modifikationen in jeder Altersgruppe zu ermöglichen.</p>
7	Fallzahlbestimmung	<p>Es war geplant ungefähr 125 Teilnehmer in die Studie einzuschließen. Der primäre Endpunkt war eine stabile AUC von G/P. Praktische Bedenken schlossen die erwartete größere Anzahl an Erwachsenen im Vergleich zu den jüngeren Kohorten ein.</p> <p>Die vorgeschlagene Fallzahl von 48 Studienteilnehmern (ungefähr 12 Studienteilnehmer pro Altersklasse) für IPK-Proben (getrennt von Proben an Studienteilnehmern in Japan) wurde als ausreichend eingeschätzt um die PK von G/P ausreichend zu beschreiben und die passende Dosis in pädiatrischen Patienten zu finden.</p> <p>Ungefähr 10 Studienteilnehmer unterliefen zusätzlichen PK-Proben um die Charakterisierung von G/P-Einwirkung in Kindern in Japan zu unterstützen.</p> <p>Zusätzliche Studienteilnehmer wurden eingeschlossen, um die vorgeschlagene Gesamtzahl von 125 Patienten für Sicherheit- und Wirksamkeitsinformationen zu erreichen.</p>
8	Zuordnungsmethode	<p>Allen Patienten wurde beim Screening mit Hilfe eines IRT eine individuelle Patientenummer zugeordnet.</p> <p>Da es sich um eine einarmige Studie handelt, gab es keine Zuordnungsmethode.</p>
9	Verblindung	Es fand keine Verblindung statt (offen).
10	Analyseeinheit (z. B. Beschreibung der kleinsten Analyseeinheit, analytische Methode)	Kleinste Analyseeinheit: Patient
11	Statistische Methoden	<p>Analysepopulationen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ITT-Population: Alle eingeschlossenen Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Basis

		<p>für Demografie und Baselinecharakteristika, medizinische Vorgeschichte, Medikation, Exposition und Compliance, Wirksamkeit.</p> <ul style="list-style-type: none"> • mITT-VF-Population: ITT-Population ohne Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichten aus anderen Gründen als virologisches Versagen. • Safety-Population: Alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Basis für die Beurteilung der Sicherheit. In dieser Studie entspricht die Safety-Population der ITT-Population. <p>Der primäre Wirksamkeitsendpunkt (nur für US FDA, ansonsten sekundärer Endpunkt) war der Anteil der Studienteilnehmer mit SVR₁₂ (HCV RNA < LLOQ zwölf Wochen nach der tatsächlich letzten Dosis der Studienmedikation) an allen Teilnehmern. Anzahl und Anteil an Patienten mit SVR₁₂ wird zusammengefasst zusammen mit einem zweiseitigen 95 %-KI, berechnet mittels der Normalverteilungsapproximation der Binomialverteilung, außer die Anzahl an Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichen, ist kleiner als 5, dann wird die Wilsons-Score-Methode zur Berechnung des KIs verwendet.</p> <p>Zusätzlich wurde eine Zusammenfassung der Begründung für ein Nichtanschlagen der SVR₁₂ für alle Altersklassen bereitgestellt.</p> <p>Der primäre PK-Endpunkt für Teil 1 und 2 war der stabile Wert der AUC von G/P. Diese wurde geschätzt durch nicht-kompartimentelle Analyse oder Populations-PK-Analyse mit AUC in Woche 2 in Patienten mit IPK-Proben und AUC in allen Patienten mit oder ohne IPK-Proben.</p> <p>Zu den sekundären Zielkriterien:</p> <p>Für die Analyse von virologischem Versagen der Behandlung, Rückschlägen und Reinfektionen wurden Anzahl und Anteil der Patienten mit einem zweiseitigen 95 %-KI mit der Wilsons-Score-Methode zusammengefasst. Für die Einschätzung des Geschmacks und der Akzeptanz wurde die Anzahl und der Anteil an Patienten für jede kategorisierte Antwortmöglichkeit zu den Fragen zu jeder möglichen Behandlungsvisite dargestellt.</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Primäre und sekundäre PK-Endpunkte für Patienten in Japan wurden separat zusammengefasst.</p> <p>Folgende Subgruppenanalysen sind im SAP präspezifiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • HCV-GT • Vorbehandlung • Art der Vorbehandlung • Geschlecht • Rasse • Ethnie • Geografische Region • Größe z-Score • BMI z-Score • Compliance zur Studienmedikation • Baseline-Fibrosestatus • Zirrhosestatus • Baseline-HCV-RNA • Baseline-Thrombozytenzahl • Baseline-Albumin • Intravenöser Drogenkonsum • Gleichzeitige Einnahme von Protonenpumpenhemmer • Gleichzeitige Einnahme von Statinen <p>Nur für Patienten mit Zirrhose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Baseline-Child-Pugh-Score • Baseline-Thrombozytenzahl • Baseline-Albumin <p>Für jede Subgruppenvariable wird der Anteil an Patienten mit SVR₁₂ auf Grundlage der ITT-Population zusammen mit dem zweiseitigen 95 %-Wilson-Score-KI dargestellt.</p> <p>Sensitivitätsanalyse für SVR₁₂:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl und Anteil an Patienten mit SVR₁₂ auf Grundlage der mITT-VF-Population (ITT-Population ohne Patienten, die SVR₁₂ nicht erreichten aus anderen Gründen als virologisches Versagen) mit dem zweiseitigen 95 %-Wilson-Score-KI <p>Ein zweiseitiges 95 %-Wilson-Score-KI wird berechnet, falls dieses nicht bereits für die primäre Analyse berechnet wurde.</p>
	Resultate	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Siehe Flow-Chart
13	Aufnahme/Rekrutierung	Erste Visite des ersten Patienten: 20. März 2017 Letzte Visite des letzten Patienten (für den für das Dossier relevanten Datenschnitt): 21. Mai 2020
<p>Abkürzungen: APRI: Aspartat-Aminotransferase-Thrombozyten-Verhältnis-Index; AUC: Area under the curve; BMI: Body Mass Index; FDA: Food and Drug Administration; G/P: Glecaprevir/Pibrentasvir; GT: Genotyp; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; IPK: intensive Pharmakokinetik; IFN: Interferon; IRT: Interactive Response Technology; ITT: Intention-to-treat; KI: Konfidenzintervall; LLOQ: Untere Quantifizierungsgrenze; mITT: Modified Intention-To-Treat; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; PK: Pharmakokinetik; PRO: Patient-Reported Outcome; RNA: Ribonukleinsäure; SAP: Statistischer Analyseplan; SVR: Anhaltendes virologisches Ansprechen; VF: Virological failure</p> <p>a: TREND-Statement www.cdc.gov/trendstatement</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

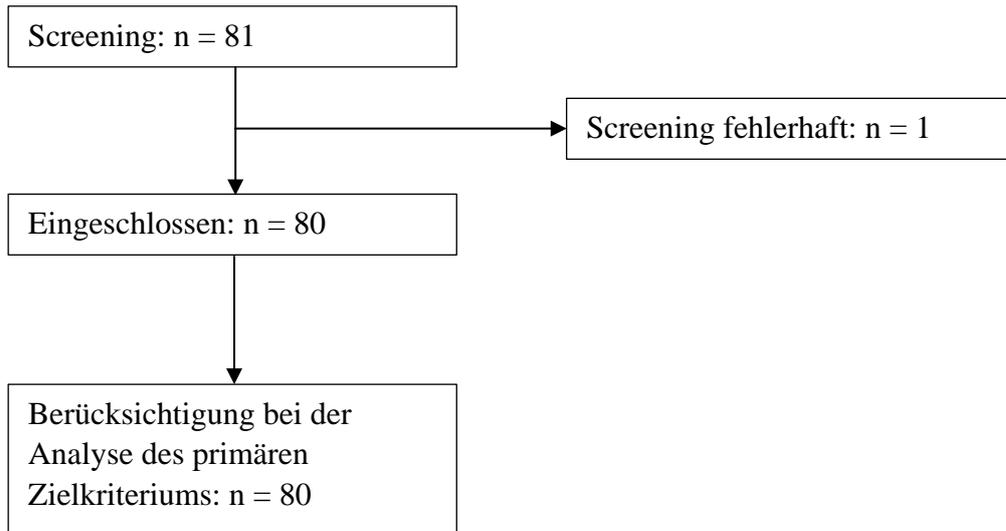


Abbildung 4: Patientenfluss für Studie M16-123 (DORA) Kohorten 2–4 (Teil 2 der Studie)

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Die Studie M16-123 (DORA) ist eine einarmige, offene Phase-II/III-Interventionsstudie. Gemäß Kapitel 2, § 11 Klassifizierung und Bewertung von Unterlagen der VerfO liegt für nicht vergleichende Studien die Evidenzstufe IV vor.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials ist vor allem für die Einschätzung von RCT von Bedeutung. Ergebnisse aus nicht randomisierten Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt [10]. Das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene wird in den entsprechenden Abschnitten separat beschrieben. Daher wird in diesem Fall auf eine detaillierte Bewertung der einzelnen Aspekte des Verzerrungspotenzials auf Studienebene in Anhang 4-F verzichtet.

Tabelle 4-55 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

- ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.
- unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.
- nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

- ja**
- nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

- niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Ergänzende Unterlagen

Nachfolgend werden die ergänzenden Unterlagen zur Studie M16-123 (DORA) dargestellt.

Contents

Genotypes 1/4/5/6	2
Table 1.1 Subject Disposition.....	2
Table 1.2 Demographic and Baseline Characteristics.....	3
Table 2.1 Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12.....	6
Table 2.2 Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12 (mITT).....	7
Table 2.3 Analysis of Change from Baseline in PedsQL Total Score.....	8
Table 2.4 Analysis of Change from Baseline in Physical Health Summary Score.....	9
Table 2.5 Analysis of Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score.....	10
Table 2.6 Analysis of Change from Baseline in Emotional Functioning.....	11
Table 2.7 Analysis of Change from Baseline in School Functioning.....	12
Table 2.8 Analysis of Change from Baseline in Social Functioning.....	13
Table 2.9 Analysis of Change from Baseline in Physical Functioning.....	14
Table 3.1 Overview of Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events.....	15
Table 3.2 Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term.....	16
Table 3.3 Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by Descending Frequency in Overall Safety Population of Primary MedDRA Preferred Term.....	18
Genotypes 2/3	20
Table 1.1 Subject Disposition.....	20
Table 1.2 Demographic and Baseline Characteristics.....	21
Table 2.1 Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12.....	24
Table 2.2 Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12 (mITT).....	25
Table 2.3 Analysis of Change from Baseline in PedsQL Total Score.....	26
Table 2.4 Analysis of Change from Baseline in Physical Health Summary Score.....	27
Table 2.5 Analysis of Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score.....	28
Table 2.6 Analysis of Change from Baseline in Emotional Functioning.....	29
Table 2.7 Analysis of Change from Baseline in School Functioning.....	30
Table 2.8 Analysis of Change from Baseline in Social Functioning.....	31
Table 2.9 Analysis of Change from Baseline in Physical Functioning.....	32
Table 3.1 Overview of Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events.....	33
Table 3.2 Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term.....	34
Table 3.3 Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by Descending Frequency in Overall Safety Population of Primary MedDRA Preferred Term.....	35

Genotypes 1/4/5/6
Table 1.1
Subject Disposition
(ITT Population)

Status	COHORT 2-4 (N=60) n (%)
Completed study	1 (1.7)
Subjects ongoing	59 (98.3)
Discontinued study due to primary reason	0 (0.0)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)
WITHDREW CONSENT	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)
OTHER	0 (0.0)
Completed study drug	59 (98.3)
Discontinued study drug due to primary reason	1 (1.7)
ADVERSE EVENT	1 (1.7)
VIROLOGIC FAILURE (HCV)	0 (0.0)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0 (0.0)
WITHDREW CONSENT	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)
OTHER	0 (0.0)

Genotypes 1/4/5/6

Table 1.2

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

COHORT 2-4 (N=60)

Age	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	7.17 (2.59)
	Median	7.0
	Min, Max	3, 11
Age Group, n (%)	>=3 TO <6	17 (28.3)
	>=6 TO <9	23 (38.3)
	>=9 TO <12	20 (33.3)
	>=12 TO <18	0 (0.0)
Sex, n (%)	FEMALE	34 (56.7)
	MALE	26 (43.3)
Baseline BMI (kg/m^2)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	16.58 (2.24)
	Median	15.96
	Min, Max	13.38, 24.17
BMI Z score, n (%)	<-1	7 (11.7)
	-1 TO 1	41 (68.3)
	>1	12 (20.0)
Race, n (%)	WHITE	45 (75.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	1 (1.7)
	ASIAN	7 (11.7)
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (1.7)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	1 (1.7)
	MULTIPLE	5 (8.3)
Region, n (%)	EUROPE	16 (26.7)
	JAPAN	6 (10.0)
	NORTH AMERICA	38 (63.3)
Baseline Weight (kg)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	26.18 (9.41)
	Median	23.55
	Min, Max	13.20, 44.30
HCV Genotype, n (%)	1	58 (96.7)
	2	0 (0.0)
	3	0 (0.0)
	4	2 (3.3)
	5	0 (0.0)
	6	0 (0.0)
HCV Genotype Subtype, n (%)	1A	37 (61.7)
	1B	21 (35.0)
	2B	0 (0.0)
	3	0 (0.0)
	3A	0 (0.0)
	3B	0 (0.0)
	4	1 (1.7)
	4A/4C/4D	1 (1.7)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RNA: Ribonucleic Acid

Note: Percentages calculated on non-missing values.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 1.2

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

COHORT 2-4 (N=60)

Cirrhosis Status, n (%)	NON-CIRRHOTIC	60 (100.0)
	CIRRHOTIC	0 (0.0)
Baseline Fibrosis Status, n (%)	F0-F1	58 (96.7)
	F2	2 (3.3)
	F3	0 (0.0)
	F4	0 (0.0)
Baseline Child-Pugh Score, n (%)	5	0 (0.0)
	6	0 (0.0)
	>6	0 (0.0)
	MISSING	60
Prior HCV Treatment History, n (%)	NAIVE	59 (98.3)
	EXPERIENCED	1 (1.7)
Type of Previous Regimen, n (%)	IFN-BASED	1 (100.0)
	SOF-BASED	0 (0.0)
	MISSING	59
Type of Non-response to Previous Treatment, n (%)	BREAKTHROUGH	0 (0.0)
	NON-RESPONDER	1 (100.0)
	RELAPSE	0 (0.0)
	UNKNOWN	0 (0.0)
	OTHER	0 (0.0)
MISSING	59	
Baseline HCV RNA Level (Log10 IU/mL)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	5.83 (0.75)
	Median	5.89
	Min, Max	3.43, 7.15
Baseline HCV RNA Level (IU/mL) Group, n (%)	<1,000,000	34 (56.7)
	>=1,000,000 TO <2,000,000	11 (18.3)
	>=2,000,000	15 (25.0)
Baseline Platelet Count (X10 ⁹ /L)	n (missing)	57 (3)
	Mean (SD)	321.26 (82.78)
	Median	302.00
	Min, Max	185.00, 556.00
Baseline Platelet Count (X10 ⁹ /L) Group, n (%)	<90	0 (0.0)
	>=90	57 (100.0)
	MISSING	3
Baseline Albumin (g/L)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	46.73 (2.33)
	Median	46.00
	Min, Max	40.00, 54.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RNA: Ribonucleic Acid

Note: Percentages calculated on non-missing values.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 1.2

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

COHORT 2-4 (N=60)

Baseline Albumin (g/L) Group, n (%)	<35	0 (0.0)
	>=35	60 (100.0)
Baseline EGFR (mL/min/1.73m ²)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	275.20 (101.51)
	Median	251.80
	Min, Max	125.50, 561.80
Baseline EGFR (mL/min/1.73m ²) Group, n (%)	<30	0 (0.0)
	>=30 TO <60	0 (0.0)
	>=60 TO <90	0 (0.0)
	>=90	60 (100.0)
Baseline AST (U/L)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	46.17 (27.21)
	Median	41.00
	Min, Max	23.00, 221.00
Baseline ALT (U/L)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	48.03 (42.67)
	Median	37.50
	Min, Max	17.00, 334.00
Baseline Total Bilirubin (umol/L)	n (missing)	60 (0)
	Mean (SD)	7.11 (3.66)
	Median	6.00
	Min, Max	3.00, 21.00
HCV/HIV Co-Infected Subjects, n (%)	YES	1 (1.7)
	NO	59 (98.3)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RNA: Ribonucleic Acid

Note: Percentages calculated on non-missing values.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.1

Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12
(ITT Population - Imputation of Missing Data as Failures)

Treatment	n/N (%)	Two-Sided 95% CI (%)
COHORT 2-4	59/ 60 (98.3)	(91.145, 99.705)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, CI: Confidence Interval

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

SVR12 = HCV RNA < LLOQ in the SVR12 window (12 weeks after the last actual dose of study drug) without any confirmed quantifiable (\geq LLOQ) post-treatment value before or during that SVR window.

Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there is still no value in the window but there is an HCV RNA value from a local laboratory present, then it will be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data are counted as failures.

CI = confidence interval calculated using the normal approximation to the binomial distribution unless the number of SVR12 non-responders is less than 5, then the Wilson's score method will be used instead.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.2

Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12 (mITT)

(mITT-VF Population - Imputation of Missing Data as Failures)

Treatment	n/N (%)	Two-Sided 95% CI (%)
COHORT 2-4	59/ 59 (100.0)	(93.887, 100.000)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, CI: Confidence Interval

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

SVR12 = HCV RNA < LLOQ in the SVR12 window (12 weeks after the last actual dose of study drug) without any confirmed quantifiable (\geq LLOQ) post-treatment value before or during that SVR window.

The mITT-VF population includes the ITT population further modified to exclude subjects who did not achieve SVR12 for reasons other than virologic failure.

Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there is still no value in the window but there is an HCV RNA value from a local laboratory present, then it will be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data are counted as failures.

CI = confidence interval calculated using the Wilson's score method.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.3

Analysis of Change from Baseline in PedsQL Total Score
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		62.84				
	PROXY REPORTERS	32		85.82				
	OVERALL	59		75.30				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	71.48	59.83	-11.65	32.081	-93.48	16.30
	PROXY REPORTERS	27	79.13	87.36	8.23	22.249	-32.61	90.22
	OVERALL	48	75.78	75.31	-0.47	28.479	-93.48	90.22
	MISSING	12						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	71.48	59.83	-11.65	32.081	-93.48	16.30
	PROXY REPORTERS	27	79.13	87.36	8.23	22.249	-32.61	90.22
	OVERALL	48	75.78	75.31	-0.47	28.479	-93.48	90.22
	MISSING	12						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	68.20	61.43	-6.76	24.419	-97.83	28.26
	PROXY REPORTERS	26	84.89	89.62	4.73	20.835	-20.65	92.39
	OVERALL	53	76.38	75.26	-1.12	23.249	-97.83	92.39
	MISSING	7						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.4

Analysis of Change from Baseline in Physical Health Summary Score
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		65.97				
	PROXY REPORTERS	32		91.89				
	OVERALL	59		80.03				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	77.08	63.10	-13.99	36.304	-100.00	31.25
	PROXY REPORTERS	27	83.33	90.16	6.83	26.517	-40.63	100.00
	OVERALL	48	80.60	78.32	-2.28	32.538	-100.00	100.00
	MISSING	12						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	77.08	63.10	-13.99	36.304	-100.00	31.25
	PROXY REPORTERS	27	83.33	90.16	6.83	26.517	-40.63	100.00
	OVERALL	48	80.60	78.32	-2.28	32.538	-100.00	100.00
	MISSING	12						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	72.57	64.70	-7.87	24.991	-100.00	21.88
	PROXY REPORTERS	26	90.99	94.23	3.25	21.569	-15.63	100.00
	OVERALL	53	81.60	79.19	-2.42	23.820	-100.00	100.00
	MISSING	7						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.5

Analysis of Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		61.17				
	PROXY REPORTERS	32		82.30				
	OVERALL	59		72.63				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	68.49	58.10	-10.40	30.957	-90.00	20.00
	PROXY REPORTERS	27	76.62	85.86	9.24	21.023	-28.33	85.00
	OVERALL	48	73.06	73.72	0.65	27.372	-90.00	85.00
	MISSING	12						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	68.49	58.10	-10.40	30.957	-90.00	20.00
	PROXY REPORTERS	27	76.62	85.86	9.24	21.023	-28.33	85.00
	OVERALL	48	73.06	73.72	0.65	27.372	-90.00	85.00
	MISSING	12						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	65.86	59.69	-6.17	25.313	-96.67	35.00
	PROXY REPORTERS	26	81.29	87.10	5.81	22.164	-28.33	88.33
	OVERALL	53	73.43	73.14	-0.30	24.354	-96.67	88.33
	MISSING	7						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.6

Analysis of Change from Baseline in Emotional Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		61.85				
	PROXY REPORTERS	32		79.06				
	OVERALL	59		71.19				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	69.05	59.05	-10.00	32.711	-100.00	20.00
	PROXY REPORTERS	27	74.44	81.85	7.41	25.396	-65.00	80.00
	OVERALL	48	72.08	71.88	-0.21	29.804	-100.00	80.00
	MISSING	12						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	69.05	59.05	-10.00	32.711	-100.00	20.00
	PROXY REPORTERS	27	74.44	81.85	7.41	25.396	-65.00	80.00
	OVERALL	48	72.08	71.88	-0.21	29.804	-100.00	80.00
	MISSING	12						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	64.26	58.52	-5.74	27.305	-95.00	45.00
	PROXY REPORTERS	26	79.04	85.58	6.54	24.198	-35.00	85.00
	OVERALL	53	71.51	71.79	0.28	26.319	-95.00	85.00
	MISSING	7						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.7

Analysis of Change from Baseline in School Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		57.78				
	PROXY REPORTERS	30		81.94				
	OVERALL	57		70.50				
	MISSING	3						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	66.19	52.14	-14.05	31.923	-95.00	25.00
	PROXY REPORTERS	25	73.93	83.47	9.53	20.797	-8.33	75.00
	OVERALL	46	70.40	69.17	-1.23	28.716	-95.00	75.00
	MISSING	14						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	66.19	52.14	-14.05	31.923	-95.00	25.00
	PROXY REPORTERS	25	73.93	83.47	9.53	20.797	-8.33	75.00
	OVERALL	46	70.40	69.17	-1.23	28.716	-95.00	75.00
	MISSING	14						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	62.96	53.89	-9.07	24.653	-95.00	30.00
	PROXY REPORTERS	24	80.97	83.61	2.64	22.376	-30.00	80.00
	OVERALL	51	71.44	67.88	-3.56	24.109	-95.00	80.00
	MISSING	9						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.8

Analysis of Change from Baseline in Social Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		63.89				
	PROXY REPORTERS	32		86.25				
	OVERALL	59		76.02				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	70.24	63.10	-7.14	31.248	-90.00	25.00
	PROXY REPORTERS	27	81.11	91.30	10.19	23.225	-15.00	100.00
	OVERALL	48	76.35	78.96	2.60	28.095	-90.00	100.00
	MISSING	12						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	70.24	63.10	-7.14	31.248	-90.00	25.00
	PROXY REPORTERS	27	81.11	91.30	10.19	23.225	-15.00	100.00
	OVERALL	48	76.35	78.96	2.60	28.095	-90.00	100.00
	MISSING	12						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	70.37	66.67	-3.70	28.270	-100.00	55.00
	PROXY REPORTERS	26	84.23	90.96	6.73	23.407	-35.00	100.00
	OVERALL	53	77.17	78.58	1.42	26.282	-100.00	100.00
	MISSING	7						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 2.9

Analysis of Change from Baseline in Physical Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=60) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	27		65.97				
	PROXY REPORTERS	32		91.89				
	OVERALL	59		80.03				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	21	77.08	63.10	-13.99	36.304	-100.00	31.25
	PROXY REPORTERS	27	83.33	90.16	6.83	26.517	-40.63	100.00
	OVERALL	48	80.60	78.32	-2.28	32.538	-100.00	100.00
	MISSING	12						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	21	77.08	63.10	-13.99	36.304	-100.00	31.25
	PROXY REPORTERS	27	83.33	90.16	6.83	26.517	-40.63	100.00
	OVERALL	48	80.60	78.32	-2.28	32.538	-100.00	100.00
	MISSING	12						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	27	72.57	64.70	-7.87	24.991	-100.00	21.88
	PROXY REPORTERS	26	90.99	94.23	3.25	21.569	-15.63	100.00
	OVERALL	53	81.60	79.19	-2.42	23.820	-100.00	100.00
	MISSING	7						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 3.1

Overview of Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

SUBJECTS WITH:	COHORT 2-4 (N=60)	
	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	43	(71.7)
ANY AE WITH A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO DAAs *	18	(30.0)
ANY SERIOUS AE	0	
ANY AE OF GRADE 3 OR HIGHER	1	(1.7)
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	1	(1.7)
ANY AE OF SPECIAL INTEREST	0	
ANY FATAL AE	0	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event, DAA: direct-acting antiviral agent
 Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old
 * As assessed by investigator.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 3.2

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 23.0 PREFERRED TERM	COHORT 2-4 (N=60)	
	n	(%)
Any AE	43	(71.7)
Blood and lymphatic system disorders	1	(1.7)
Leukopenia	1	(1.7)
Cardiac disorders	2	(3.3)
Palpitations	2	(3.3)
Ear and labyrinth disorders	3	(5.0)
Ear pain	1	(1.7)
Motion sickness	2	(3.3)
Eye disorders	3	(5.0)
Dark circles under eyes	1	(1.7)
Eye discharge	1	(1.7)
Eye swelling	2	(3.3)
Vision blurred	1	(1.7)
Gastrointestinal disorders	16	(26.7)
Abdominal pain	2	(3.3)
Abdominal pain upper	2	(3.3)
Cheilitis	1	(1.7)
Diarrhoea	4	(6.7)
Nausea	4	(6.7)
Toothache	1	(1.7)
Vomiting	8	(13.3)
General disorders and administration site conditions	13	(21.7)
Fatigue	7	(11.7)
Injection site pain	1	(1.7)
Malaise	2	(3.3)
Pyrexia	5	(8.3)
Infections and infestations	18	(30.0)
Acarodermatitis	1	(1.7)
Conjunctivitis	1	(1.7)
Ear infection	1	(1.7)
Localised infection	1	(1.7)
Myringitis	1	(1.7)
Nasopharyngitis	5	(8.3)
Pharyngitis streptococcal	1	(1.7)
Pneumonia	1	(1.7)
Respiratory tract infection	1	(1.7)
Scarlet fever	1	(1.7)
Upper respiratory tract infection	5	(8.3)
Viral infection	3	(5.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(1.7)
Injury, poisoning and procedural complications	3	(5.0)
Abdominal injury	1	(1.7)
Hypobarism	1	(1.7)
Skin abrasion	1	(1.7)
Investigations	2	(3.3)
Blood potassium increased	1	(1.7)
Heart rate increased	1	(1.7)
Metabolism and nutrition disorders	4	(6.7)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 3.2

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 23.0 PREFERRED TERM	COHORT 2-4 (N=60)	
	n	(%)
Decreased appetite	1	(1.7)
Hyperglycaemia	1	(1.7)
Increased appetite	2	(3.3)
Musculoskeletal and connective tissue disorders	2	(3.3)
Neck pain	1	(1.7)
Pain in extremity	1	(1.7)
Nervous system disorders	12	(20.0)
Dizziness	2	(3.3)
Headache	8	(13.3)
Loss of consciousness	1	(1.7)
Presyncope	1	(1.7)
Psychiatric disorders	4	(6.7)
Anxiety	1	(1.7)
Emotional disorder	1	(1.7)
Irritability	1	(1.7)
Nightmare	1	(1.7)
Sleep terror	1	(1.7)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	10	(16.7)
Cough	5	(8.3)
Dyspnoea	1	(1.7)
Increased bronchial secretion	1	(1.7)
Oropharyngeal pain	2	(3.3)
Rhinorrhoea	1	(1.7)
Sneezing	1	(1.7)
Upper respiratory tract inflammation	1	(1.7)
Upper-airway cough syndrome	1	(1.7)
Skin and subcutaneous tissue disorders	6	(10.0)
Pruritus	2	(3.3)
Rash	3	(5.0)
Rash erythematous	1	(1.7)
Urticaria	1	(1.7)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 3.3

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by Descending Frequency in Overall Safety Population of Primary MedDRA Preferred Term (Safety Population)

MEDDRA 23.0 PREFERRED TERM	COHORT 2-4 (N=60)	
	n	(%)
Any AE	43	(71.7)
Headache	8	(13.3)
Vomiting	8	(13.3)
Fatigue	7	(11.7)
Cough	5	(8.3)
Nasopharyngitis	5	(8.3)
Pyrexia	5	(8.3)
Upper respiratory tract infection	5	(8.3)
Diarrhoea	4	(6.7)
Nausea	4	(6.7)
Rash	3	(5.0)
Viral infection	3	(5.0)
Abdominal pain	2	(3.3)
Abdominal pain upper	2	(3.3)
Dizziness	2	(3.3)
Eye swelling	2	(3.3)
Increased appetite	2	(3.3)
Malaise	2	(3.3)
Motion sickness	2	(3.3)
Oropharyngeal pain	2	(3.3)
Palpitations	2	(3.3)
Pruritus	2	(3.3)
Abdominal injury	1	(1.7)
Acarodermatitis	1	(1.7)
Anxiety	1	(1.7)
Blood potassium increased	1	(1.7)
Cheilitis	1	(1.7)
Conjunctivitis	1	(1.7)
Dark circles under eyes	1	(1.7)
Decreased appetite	1	(1.7)
Dyspnoea	1	(1.7)
Ear infection	1	(1.7)
Ear pain	1	(1.7)
Emotional disorder	1	(1.7)
Eye discharge	1	(1.7)
Heart rate increased	1	(1.7)
Hyperglycaemia	1	(1.7)
Hypobarism	1	(1.7)
Increased bronchial secretion	1	(1.7)
Injection site pain	1	(1.7)
Irritability	1	(1.7)
Leukopenia	1	(1.7)
Localised infection	1	(1.7)
Loss of consciousness	1	(1.7)
Myringitis	1	(1.7)
Neck pain	1	(1.7)
Nightmare	1	(1.7)
Pain in extremity	1	(1.7)
Pharyngitis streptococcal	1	(1.7)
Pneumonia	1	(1.7)
Presyncope	1	(1.7)
Rash erythematous	1	(1.7)
Respiratory tract infection	1	(1.7)
Rhinorrhoea	1	(1.7)
Scarlet fever	1	(1.7)
Skin abrasion	1	(1.7)
Sleep terror	1	(1.7)
Sneezing	1	(1.7)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

A subject who reports two or more different AEs is counted only once in the AE total.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 1/4/5/6

Table 3.3

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by Descending Frequency in Overall Safety Population of Primary MedDRA Preferred Term (Safety Population)

MEDDRA 23.0 PREFERRED TERM	COHORT 2-4 (N=60)	
	n	(%)
Toothache	1	(1.7)
Upper respiratory tract inflammation	1	(1.7)
Upper-airway cough syndrome	1	(1.7)
Urticaria	1	(1.7)
Viral upper respiratory tract infection	1	(1.7)
Vision blurred	1	(1.7)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

A subject who reports two or more different AEs is counted only once in the AE total.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 1.1

Subject Disposition

(ITT Population)

Status	COHORT 2-4 (N=20) n (%)
Completed study	0 (0.0)
Subjects ongoing	19 (95.0)
Discontinued study due to primary reason	1 (5.0)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)
WITHDREW CONSENT	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)
OTHER	1 (5.0)
Completed study drug	19 (95.0)
Discontinued study drug due to primary reason	1 (5.0)
ADVERSE EVENT	0 (0.0)
VIROLOGIC FAILURE (HCV)	0 (0.0)
NON-COMPLIANCE WITH STUDY DRUG	0 (0.0)
WITHDREW CONSENT	0 (0.0)
LOST TO FOLLOW-UP	0 (0.0)
OTHER	1 (5.0)

Genotypes 2/3

Table 1.2

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

COHORT 2-4 (N=20)

Age	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	7.15 (2.96)
	Median	8.5
	Min, Max	3, 11
Age Group, n (%)	>=3 TO <6	7 (35.0)
	>=6 TO <9	3 (15.0)
	>=9 TO <12	10 (50.0)
	>=12 TO <18	0 (0.0)
Sex, n (%)	FEMALE	10 (50.0)
	MALE	10 (50.0)
Baseline BMI (kg/m^2)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	17.27 (2.08)
	Median	17.22
	Min, Max	13.37, 22.20
BMI Z score, n (%)	<-1	2 (10.0)
	-1 TO 1	12 (60.0)
	>1	6 (30.0)
Race, n (%)	WHITE	10 (50.0)
	BLACK OR AFRICAN AMERICAN	2 (10.0)
	ASIAN	7 (35.0)
	AMERICAN INDIAN OR ALASKA NATIVE	1 (5.0)
	NATIVE HAWAIIAN OR OTHER PACIFIC ISLANDER	0 (0.0)
	MULTIPLE	0 (0.0)
Region, n (%)	EUROPE	5 (25.0)
	JAPAN	3 (15.0)
	NORTH AMERICA	12 (60.0)
Baseline Weight (kg)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	26.99 (9.52)
	Median	28.50
	Min, Max	12.70, 43.00
HCV Genotype, n (%)	1	0 (0.0)
	2	2 (10.0)
	3	18 (90.0)
	4	0 (0.0)
	5	0 (0.0)
	6	0 (0.0)
HCV Genotype Subtype, n (%)	1A	0 (0.0)
	1B	0 (0.0)
	2B	2 (10.0)
	3	1 (5.0)
	3A	15 (75.0)
	3B	2 (10.0)
	4	0 (0.0)
	4A/4C/4D	0 (0.0)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RNA: Ribonucleic Acid

Note: Percentages calculated on non-missing values.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 1.2

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

COHORT 2-4 (N=20)

Cirrhosis Status, n (%)	NON-CIRRHOTIC	20 (100.0)
	CIRRHOTIC	0 (0.0)
Baseline Fibrosis Status, n (%)	F0-F1	20 (100.0)
	F2	0 (0.0)
	F3	0 (0.0)
	F4	0 (0.0)
Baseline Child-Pugh Score, n (%)	5	0 (0.0)
	6	0 (0.0)
	>6	0 (0.0)
	MISSING	20
Prior HCV Treatment History, n (%)	NAIVE	19 (95.0)
	EXPERIENCED	1 (5.0)
Type of Previous Regimen, n (%)	IFN-BASED	1 (100.0)
	SOF-BASED	0 (0.0)
	MISSING	19
Type of Non-response to Previous Treatment, n (%)	BREAKTHROUGH	0 (0.0)
	NON-RESPONDER	1 (100.0)
	RELAPSE	0 (0.0)
	UNKNOWN	0 (0.0)
	OTHER	0 (0.0)
MISSING	19	
Baseline HCV RNA Level (Log10 IU/mL)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	6.32 (0.82)
	Median	6.58
	Min, Max	4.57, 7.19
Baseline HCV RNA Level (IU/mL) Group, n (%)	<1,000,000	5 (25.0)
	>=1,000,000 TO <2,000,000	2 (10.0)
	>=2,000,000	13 (65.0)
Baseline Platelet Count (X10 ⁹ /L)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	298.20 (74.83)
	Median	278.50
	Min, Max	168.00, 458.00
Baseline Platelet Count (X10 ⁹ /L) Group, n (%)	<90	0 (0.0)
	>=90	20 (100.0)
Baseline Albumin (g/L)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	45.15 (2.62)
	Median	44.50
	Min, Max	42.00, 51.00

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RNA: Ribonucleic Acid

Note: Percentages calculated on non-missing values.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 1.2

Demographic and Baseline Characteristics
(ITT Population)

COHORT 2-4 (N=20)

Baseline Albumin (g/L) Group, n (%)	<35	0 (0.0)
	>=35	20 (100.0)
Baseline EGFR (mL/min/1.73m ²)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	286.14 (112.42)
	Median	241.65
	Min, Max	150.00, 561.80
Baseline EGFR (mL/min/1.73m ²) Group, n (%)	<30	0 (0.0)
	>=30 TO <60	0 (0.0)
	>=60 TO <90	0 (0.0)
	>=90	20 (100.0)
Baseline AST (U/L)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	49.90 (21.28)
	Median	44.50
	Min, Max	24.00, 118.00
Baseline ALT (U/L)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	57.35 (31.34)
	Median	52.00
	Min, Max	19.00, 138.00
Baseline Total Bilirubin (umol/L)	n (missing)	20 (0)
	Mean (SD)	6.46 (2.45)
	Median	5.99
	Min, Max	3.42, 13.68
HCV/HIV Co-Infected Subjects, n (%)	YES	0 (0.0)
	NO	20 (100.0)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non-missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

ALT: Alanine Aminotransferase, AST: Aspartate Aminotransferase, BMI: Body Mass Index, EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate, HCV: Hepatitis C Virus, HIV: Human Immunodeficiency Virus, RNA: Ribonucleic Acid

Note: Percentages calculated on non-missing values.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.1

Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12
(ITT Population - Imputation of Missing Data as Failures)

Treatment	n/N (%)	Two-Sided 95% CI (%)
COHORT 2-4	18/ 20 (90.0)	(69.897, 97.213)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, CI: Confidence Interval

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

SVR12 = HCV RNA < LLOQ in the SVR12 window (12 weeks after the last actual dose of study drug) without any confirmed quantifiable (\geq LLOQ) post-treatment value before or during that SVR window.

Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there is still no value in the window but there is an HCV RNA value from a local laboratory present, then it will be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data are counted as failures.

CI = confidence interval calculated using the normal approximation to the binomial distribution unless the number of SVR12 non-responders is less than 5, then the Wilson's score method will be used instead.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.2

Number and Percentage of Subjects Responding with SVR12 (mITT)

(mITT-VF Population - Imputation of Missing Data as Failures)

Treatment	n/N (%)	Two-Sided 95% CI (%)
COHORT 2-4	18/ 19 (94.7)	(75.361, 99.065)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with response, CI: Confidence Interval

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

SVR12 = HCV RNA < LLOQ in the SVR12 window (12 weeks after the last actual dose of study drug) without any confirmed quantifiable (\geq LLOQ) post-treatment value before or during that SVR window.

The mITT-VF population includes the ITT population further modified to exclude subjects who did not achieve SVR12 for reasons other than virologic failure.

Backward imputation, where applicable, was used to impute missing data. After applying backward imputation, if there is still no value in the window but there is an HCV RNA value from a local laboratory present, then it will be imputed into the SVR window. Otherwise, subjects with missing data are counted as failures.

CI = confidence interval calculated using the Wilson's score method.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.3

Analysis of Change from Baseline in PedsQL Total Score
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		83.42				
	PROXY REPORTERS	12		90.05				
	OVERALL	20		87.40				
	MISSING	0						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	78.70	84.35	5.65	6.403	-2.17	14.13
	PROXY REPORTERS	10	92.37	92.50	0.12	6.406	-14.13	6.52
	OVERALL	15	87.81	89.78	1.97	6.736	-14.13	14.13
	MISSING	5						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	77.17	95.65	18.48	NE	18.48	18.48
	OVERALL	1	77.17	95.65	18.48	NE	18.48	18.48
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	78.70	84.35	5.65	6.403	-2.17	14.13
	PROXY REPORTERS	12	91.74	93.38	1.64	7.854	-14.13	18.48
	OVERALL	17	87.91	90.73	2.82	7.497	-14.13	18.48
	MISSING	3						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	85.28	72.33	-12.94	27.202	-86.96	7.61
	PROXY REPORTERS	6	93.35	92.56	-0.80	6.948	-13.04	5.56
	OVERALL	17	88.13	79.47	-8.66	22.657	-86.96	7.61
	MISSING	3						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.4

Analysis of Change from Baseline in Physical Health Summary Score
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		80.86				
	PROXY REPORTERS	12		96.09				
	OVERALL	20		90.00				
	MISSING	0						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	78.75	78.75	0.00	7.967	-12.50	9.38
	PROXY REPORTERS	10	95.63	91.88	-3.75	8.307	-21.88	3.13
	OVERALL	15	90.00	87.50	-2.50	8.115	-21.88	9.38
	MISSING	5						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	78.13	100.00	21.88	NE	21.88	21.88
	OVERALL	1	78.13	100.00	21.88	NE	21.88	21.88
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	78.75	78.75	0.00	7.967	-12.50	9.38
	PROXY REPORTERS	12	94.53	93.23	-1.30	10.531	-21.88	21.88
	OVERALL	17	89.89	88.97	-0.92	9.617	-21.88	21.88
	MISSING	3						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	85.80	72.16	-13.64	31.662	-96.88	6.25
	PROXY REPORTERS	6	97.92	93.75	-4.17	8.765	-21.88	0.00
	OVERALL	17	90.07	79.78	-10.29	25.929	-96.88	6.25
	MISSING	3						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.5

Analysis of Change from Baseline in Psychosocial Health Summary Score
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		84.79				
	PROXY REPORTERS	12		86.49				
	OVERALL	20		85.81				
	MISSING	0						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	78.67	87.33	8.67	8.199	1.67	21.67
	PROXY REPORTERS	10	90.38	92.81	2.43	6.438	-10.00	10.00
	OVERALL	15	86.48	90.99	4.51	7.424	-10.00	21.67
	MISSING	5						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	76.67	93.33	16.67	NE	16.67	16.67
	OVERALL	1	76.67	93.33	16.67	NE	16.67	16.67
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	78.67	87.33	8.67	8.199	1.67	21.67
	PROXY REPORTERS	12	90.04	93.46	3.41	7.198	-10.00	16.67
	OVERALL	17	86.70	91.66	4.96	7.650	-10.00	21.67
	MISSING	3						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	84.95	72.42	-12.53	25.886	-81.67	10.00
	PROXY REPORTERS	6	90.58	91.90	1.32	7.065	-8.33	10.00
	OVERALL	17	86.94	79.30	-7.64	21.931	-81.67	10.00
	MISSING	3						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.6

Analysis of Change from Baseline in Emotional Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		83.75				
	PROXY REPORTERS	12		87.08				
	OVERALL	20		85.75				
	MISSING	0						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	84.00	92.00	8.00	5.701	0.00	15.00
	PROXY REPORTERS	10	90.50	94.00	3.50	10.288	-20.00	20.00
	OVERALL	15	88.33	93.33	5.00	9.063	-20.00	20.00
	MISSING	5						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	65.00	100.00	35.00	NE	35.00	35.00
	OVERALL	1	65.00	100.00	35.00	NE	35.00	35.00
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	84.00	92.00	8.00	5.701	0.00	15.00
	PROXY REPORTERS	12	89.17	95.00	5.83	13.114	-20.00	35.00
	OVERALL	17	87.65	94.12	6.47	11.287	-20.00	35.00
	MISSING	3						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	85.00	70.91	-14.09	25.575	-75.00	10.00
	PROXY REPORTERS	6	91.67	91.67	0.00	10.488	-15.00	15.00
	OVERALL	17	87.35	78.24	-9.12	22.167	-75.00	15.00
	MISSING	3						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.7

Analysis of Change from Baseline in School Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		81.25				
	PROXY REPORTERS	11		78.94				
	OVERALL	19		79.91				
	MISSING	1						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	72.00	87.00	15.00	18.028	-10.00	40.00
	PROXY REPORTERS	9	82.04	84.63	2.59	15.615	-20.00	33.33
	OVERALL	14	78.45	85.48	7.02	16.974	-20.00	40.00
	MISSING	6						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	70.00	80.00	10.00	NE	10.00	10.00
	OVERALL	1	70.00	80.00	10.00	NE	10.00	10.00
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	72.00	87.00	15.00	18.028	-10.00	40.00
	PROXY REPORTERS	11	82.58	85.61	3.03	14.178	-20.00	33.33
	OVERALL	16	79.27	86.04	6.77	15.922	-20.00	40.00
	MISSING	4						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	82.12	72.27	-9.85	28.436	-80.00	15.00
	PROXY REPORTERS	5	85.67	87.33	1.67	7.993	-10.00	10.00
	OVERALL	16	83.23	76.98	-6.25	24.217	-80.00	15.00
	MISSING	4						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.8

Analysis of Change from Baseline in Social Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		89.38				
	PROXY REPORTERS	12		91.25				
	OVERALL	20		90.50				
	MISSING	0						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	80.00	83.00	3.00	10.954	-10.00	20.00
	PROXY REPORTERS	10	96.00	97.50	1.50	3.375	0.00	10.00
	OVERALL	15	90.67	92.67	2.00	6.492	-10.00	20.00
	MISSING	5						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	95.00	100.00	5.00	NE	5.00	5.00
	OVERALL	1	95.00	100.00	5.00	NE	5.00	5.00
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	80.00	83.00	3.00	10.954	-10.00	20.00
	PROXY REPORTERS	12	96.25	97.92	1.67	3.257	0.00	10.00
	OVERALL	17	91.47	93.53	2.06	6.139	-10.00	20.00
	MISSING	3						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	88.18	74.09	-14.09	28.180	-90.00	10.00
	PROXY REPORTERS	6	93.33	94.17	0.83	6.646	-10.00	10.00
	OVERALL	17	90.00	81.18	-8.82	23.752	-90.00	10.00
	MISSING	3						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 2.9

Analysis of Change from Baseline in Physical Functioning
(ITT Population)

Time Point	COHORT 2-4 (N=20) Reporters	n	Baseline Mean	Visit Mean	Within Group ---Change from Baseline---			
					Mean	SD	Min	Max
DAY 1/BASELINE	SELF REPORTERS	8		80.86				
	PROXY REPORTERS	12		96.09				
	OVERALL	20		90.00				
	MISSING	0						
WEEK 8	SELF REPORTERS	5	78.75	78.75	0.00	7.967	-12.50	9.38
	PROXY REPORTERS	10	95.63	91.88	-3.75	8.307	-21.88	3.13
	OVERALL	15	90.00	87.50	-2.50	8.115	-21.88	9.38
	MISSING	5						
WEEK 12	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	OVERALL	1	100.00	100.00	0.00	NE	0.00	0.00
	MISSING	19						
WEEK 16	SELF REPORTERS	0						
	PROXY REPORTERS	1	78.13	100.00	21.88	NE	21.88	21.88
	OVERALL	1	78.13	100.00	21.88	NE	21.88	21.88
	MISSING	19						
FINAL TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	5	78.75	78.75	0.00	7.967	-12.50	9.38
	PROXY REPORTERS	12	94.53	93.23	-1.30	10.531	-21.88	21.88
	OVERALL	17	89.89	88.97	-0.92	9.617	-21.88	21.88
	MISSING	3						
FINAL POST-TREATMENT VISIT	SELF REPORTERS	11	85.80	72.16	-13.64	31.662	-96.88	6.25
	PROXY REPORTERS	6	97.92	93.75	-4.17	8.765	-21.88	0.00
	OVERALL	17	90.07	79.78	-10.29	25.929	-96.88	6.25
	MISSING	3						

N: Number of subjects, n: Number of subjects with non missing values, SD: Standard Deviation, Min: Minimum, Max: Maximum, NE: Not estimable, PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

Subjects with both baseline and post-baseline data are included. Final treatment visit uses the last data less than or equal to 2 days after the last dose of study drug.

Final post-treatment visit uses the last post treatment available data as of the database cut.

Change from baseline in PedsQL total scale score was based on baseline PedsQL total scale score regardless whether baseline PedsQL was self reported or proxy reported.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 3.1

Overview of Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events
(Safety Population)

SUBJECTS WITH:	COHORT 2-4 (N=20)	
	n	(%)
ANY ADVERSE EVENT	14	(70.0)
ANY AE WITH A REASONABLE POSSIBILITY OF BEING RELATED TO DAAs *	5	(25.0)
ANY SERIOUS AE	0	
ANY AE OF GRADE 3 OR HIGHER	0	
ANY AE LEADING TO DISCONTINUATION OF STUDY DRUG	0	
ANY AE OF SPECIAL INTEREST	0	
ANY FATAL AE	0	

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event, DAA: direct-acting antiviral agent
 Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old
 * As assessed by investigator.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 3.2

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events by Primary MedDRA System Organ Class and Preferred Term (Safety Population)

SYSTEM ORGAN CLASS MEDDRA 23.0 PREFERRED TERM	COHORT 2-4 (N=20)	
	n	(%)
Any AE	14	(70.0)
Eye disorders	1	(5.0)
Vision blurred	1	(5.0)
Gastrointestinal disorders	8	(40.0)
Abdominal pain	1	(5.0)
Abdominal pain upper	3	(15.0)
Apthous ulcer	1	(5.0)
Diarrhoea	4	(20.0)
Nausea	1	(5.0)
Oral pain	1	(5.0)
Post-tussive vomiting	1	(5.0)
Vomiting	3	(15.0)
General disorders and administration site conditions	2	(10.0)
Pain	1	(5.0)
Pyrexia	1	(5.0)
Infections and infestations	7	(35.0)
Lice infestation	2	(10.0)
Mycoplasma infection	1	(5.0)
Nasopharyngitis	1	(5.0)
Oral herpes	1	(5.0)
Respiratory tract infection viral	1	(5.0)
Upper respiratory tract infection	1	(5.0)
Viral infection	1	(5.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(5.0)
Injury, poisoning and procedural complications	2	(10.0)
Fall	1	(5.0)
Head injury	1	(5.0)
Skin abrasion	1	(5.0)
Nervous system disorders	4	(20.0)
Dizziness	1	(5.0)
Headache	3	(15.0)
Psychiatric disorders	1	(5.0)
Mood altered	1	(5.0)
Nightmare	1	(5.0)
Restlessness	1	(5.0)
Renal and urinary disorders	1	(5.0)
Urine odour abnormal	1	(5.0)
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	7	(35.0)
Cough	2	(10.0)
Dyspnoea	2	(10.0)
Epistaxis	1	(5.0)
Oropharyngeal pain	1	(5.0)
Rhinitis allergic	1	(5.0)
Rhinorrhoea	1	(5.0)
Sneezing	1	(5.0)
Wheezing	1	(5.0)
Skin and subcutaneous tissue disorders	1	(5.0)
Pruritus	1	(5.0)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

The sum of the total number of subjects reporting each of the preferred terms should be greater than or equal to the system organ class total.

A subject who reports two or more different preferred terms which are in the same system organ class is counted only once in the system organ class total.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020

Genotypes 2/3

Table 3.3

Number and Percentage of Subjects with Treatment-Emergent Adverse Events Sorted by Descending Frequency in Overall Safety Population of Primary MedDRA Preferred Term (Safety Population)

MEDDRA 23.0 PREFERRED TERM	COHORT 2-4 (N=20)	
	n	(%)
Any AE	14	(70.0)
Diarrhoea	4	(20.0)
Abdominal pain upper	3	(15.0)
Headache	3	(15.0)
Vomiting	3	(15.0)
Cough	2	(10.0)
Dyspnoea	2	(10.0)
Lice infestation	2	(10.0)
Abdominal pain	1	(5.0)
Aphthous ulcer	1	(5.0)
Dizziness	1	(5.0)
Epistaxis	1	(5.0)
Fall	1	(5.0)
Head injury	1	(5.0)
Mood altered	1	(5.0)
Mycoplasma infection	1	(5.0)
Nasopharyngitis	1	(5.0)
Nausea	1	(5.0)
Nightmare	1	(5.0)
Oral herpes	1	(5.0)
Oral pain	1	(5.0)
Oropharyngeal pain	1	(5.0)
Pain	1	(5.0)
Post-tussive vomiting	1	(5.0)
Pruritus	1	(5.0)
Pyrexia	1	(5.0)
Respiratory tract infection viral	1	(5.0)
Restlessness	1	(5.0)
Rhinitis allergic	1	(5.0)
Rhinorrhoea	1	(5.0)
Skin abrasion	1	(5.0)
Sneezing	1	(5.0)
Upper respiratory tract infection	1	(5.0)
Urine odour abnormal	1	(5.0)
Viral infection	1	(5.0)
Viral upper respiratory tract infection	1	(5.0)
Vision blurred	1	(5.0)
Wheezing	1	(5.0)

N: Number of subjects, n: Number of subjects with Adverse Event, AE: Adverse Event

Cohort 1: 12 to < 18 years old / Cohort 2: 9 to < 12 years old / Cohort 3: 6 to < 9 years old / Cohort 4: 3 to < 6 years old

A subject who reports two or more different AEs is counted only once in the AE total.

AbbVie Inc. CONFIDENTIAL Snapshot: V Date of Table Generation: 26OCT2020